

Travail du laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôpital Cochin

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges DESBUQUOIS

Né à Roubaix, le 31 mai 1902

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Les Modifications du sang au cours des états de choc

(Recherches physiologiques et chimiques)

Le problème du choc hémoclasique

Président : M. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges DESBUQUOIS

Né à Roubaix, le 31 mai 1902

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Les Modifications du sang

au cours

des états de choc

(Recherches physiologiques et chimiques)

Le problème du choc hémoclasique



Président: M. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

DOYEN... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales'.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques'.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique'.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologieⁿ et Psychiatrie.
 BINET Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimental^e
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE(G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF. . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI. . . . Clinique médicale.	CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . . Clinique médicale.	HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
DEBRÉ Clinique médicale.	MATHIEU . . . Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . . Clinique médicale.	MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . Clinique médicale	PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique méd.	SCHWARTZ . . Clinique chirurgicale.
LÉRI Clinique médicale.	LE LORIER . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . . Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . Clinique obstétricale.
BASSET. . . . Clinique chirurgicale.	METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Institut

*Témoignage de reconnaissance et de
respectueuse affection.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur de clinique de la tuberculose
Membre de l'Académie de Médecine

Témoignage de ma respectueuse gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN

Médecin de l'Hôpital Broussais

Qui nous a inspiré ce travail.

*Témoignage de ma gratitude et de mon
entier dévouement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVIART
MONSIEUR LE PROFESSEUR MINET

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR LION
MONSIEUR LE DOCTEUR LESAGE

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI LEMAIRE (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. de JONG (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD
MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE BEAULIEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD
MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

A Monsieur le Professeur RATHERY.

A Messieurs les professeurs agrégés MATHIEU et de GAUDART
D'ALLAINES.

A Messieurs les Docteurs LOUIS RAMOND, TREMOLIÈRES,
WEILL HALLÉ, MONIER-VINARD, M. P. WEIL,
JACQUET, JACQUELIN, DEBRAY, médecin des
hôpitaux.

A Monsieur le docteur GÉNÉVRIER, médecin de l'hôpital
Saint-Joseph.

A Monsieur le docteur OBERLIN, chirurgien des hôpitaux.

A Monsieur le docteur CATHALA, accoucheur des hôpitaux.

A Messieurs les docteurs POIX, M. FERRAND, GOURNAY,
LAPORTE, DUVAL-ARNOULD.

A Mademoiselle le docteur LÉVY, à Messieurs les docteurs
CODOUNIS et PAYRE, qui nous ont grandement
aidé dans l'élaboration de ce travail.

A mon ami le docteur GEORGES THOYER.

Les Modifications du sang

au cours

des états de choc

AVANT-PROPOS

Ce n'est que depuis une trentaine d'années que la notion de choc est véritablement entrée dans les préoccupations des physiologistes et des médecins. Sans doute le mot existait-il, employé depuis longtemps dans la littérature médicale, mais sans nulle précision ni valeur scientifique. On rangeait sous ce chef les états nerveux les plus divers, depuis le pouls filant et incomptable du blessé jusqu'au pouls plein et majestueux de l'hémorragie cérébrale. Les chocs survenus à la suite de traumatismes importants attiraient plus particulièrement l'attention, mais on les interprétait avec Dupuytren comme le résultat d'une « hémorragie nerveuse », le « fluide vital » s'écoulant par le nerf contus ou irrité.

Une idée plus juste et plus précise du choc traumatique finit pourtant par se dégager : dès 1870, Fischer considère le choc traumatique comme une paralysie réflexe du centre vaso-moteur bulbaire, et l'hypothèse d'une faillite brutale du système nerveux central est admise par Léonard Hill, Mell et Crike.

Mais l'étude expérimentale des états de choc ne fut entreprise qu'à la suite des travaux de Schmidt Mulheim en 1880 sur le choc peptonique : les effets de l'injection de peptone chez l'animal furent successivement vérifiés par Albertoni, Pollitzer, Fano, Himmelstjerna, Wright, Delezenne, Gley et Le Bas. On s'aperçut bientôt que l'injection de peptone n'était pas la seule susceptible de produire un choc : Heidenhain, Roger Delezenne, réalisèrent des chocs plus ou moins semblables au choc pep-

tonique, à l'aide d'extraits de tissus ou d'organes, de diastases, d'albumoses végétales, de caséine, etc...

Sans doute l'étude expérimentale des chocs peptonique et protéique fut-elle féconde en résultats, mais il a fallu la révélation du choc anaphylactique pour donner à ces phénomènes la place qui leur appartenait et rénover la notion de choc en physiologie. L'expérience initiale de Ch. Richet en 1902 montrait avec précision et netteté ce qu'était l'anaphylaxie ; elle constatait formellement un phénomène observé pour la première fois en 1839 par Magendie, elle en établissait l'importance par les conclusions d'une portée générale qu'en dégagait son auteur dans une géniale synthèse.

Unie à la notion d'anaphylaxie, la notion de choc recevait un nouvel élan : manifestation la plus bruyante, sans être la plus importante de l'anaphylaxie, le choc bénéficiait de la découverte et de l'extension de celle-ci. Très vite l'importance des phénomènes d'anaphylaxie et des phénomènes de choc débordait la physiologie pour s'étendre à la pathologie humaine.

Jusqu'alors l'évolution et l'essor des sciences médicales avaient été fonction des découvertes bactériologiques ; la grande révolution scientifique de la seconde partie du XIX^e siècle dont Davaine avait été le précurseur et Pasteur l'artisan, avait ouvert l'ère bactériologique, et l'application des méthodes pastoriennes, en amenant la découverte de nombreux agents pathogènes, avait directement retenti sur la médecine qu'elle transformait.

A la suite de l'expérience de Ch. Richet, des horizons nouveaux se sont ouverts. Anaphylaxie et choc, nés dans le laboratoire, ont rapidement envahi la clinique. Une pathologie nouvelle bien différente des infections et des intoxications jusque là connues, a surgi. D'innombrables travaux d'auteurs français, américains, allemands, ont ouvert aux pathologistes un territoire dont l'étendue est apparue de plus en plus vaste. En France, Widal et ses élèves étudient les phénomènes de choc chez des urticariens, des asthmatiques, des hémoglobinuriques. Pagniez, Vallery-Radot, Flandin, Ch. Richet fils, rapportent des observations cliniques de choc anaphylactique. En Allemagne, ce sont les travaux de Kurt, Scherr, Besche, Stern, Hansen, Milschen-Felder qui contribuent à montrer l'import-

tance des mêmes phénomènes en clinique. Les auteurs américains abondent aussi dans ce sens : telles sont les conclusions des travaux de Rowe, Wells et Osborne, Duke, Vaughan, Brown, Andresen, Alexander, Enjermann, Baleat, etc... Les termes de « colloïdoclasie », « idiosyncrasie », maladies de la sensibilité témoignent de cette orientation nouvelle.

On ne se contente pas d'étudier les états de choc et les causes qui les déchainent, on essaie d'en empêcher l'explosion, ou du moins de les atténuer : de cette idée est née l'antianaphylaxie et la désensibilisation qui ont fait l'objet de nombreux travaux, de Besredka, de Vallery-Radot, d'Achard et Flandin. On s'est même demandé s'il n'était pas possible d'utiliser certains chocs dans un but thérapeutique. L'importance des phénomènes de choc a été élargie encore : n'a-t-on pas affirmé que ces phénomènes jouaient leur rôle dans l'évolution des maladies infectieuses, et que les accès fébriles dus aux décharges microbiennes dans le torrent circulatoire traduisaient en réalité un choc protéique ? (Widal, Abrami, Brissaud). Certains ont été plus loin encore, qui ont assimilé les accidents de l'occlusion intestinale à un choc protéique (Whipple et Cooke) ou qui ont assimilé l'ancien choc traumatique à un choc protéique dû à la résorption des toxalbumines issues des tissus blessés et plus spécialement des muscles écrasés (Quénu, Berre, Delbet).

* * *

Si intéressants qu'apparaissent de tels travaux, l'ensemble des conclusions qui s'en dégagent est à certain point décevant. Autant les recherches bactériologiques du siècle précédent ont été fécondes en résultats immédiats, ouvrant aux pathologistes des chapitres entiers d'une clarté et d'une précision telles qu'elles approchent de la perfection, autant les travaux de ces trente dernières années sur les phénomènes de choc et sur l'anaphylaxie apparaissent encore remplis d'obscurité et d'imprécision. Le contraste entre le nombre inouï de travaux et de communications dont ces phénomènes sont l'objet, et la réserve prudente avec laquelle les grands traités médicaux abordent leur étude en

ne leur consacrant que quelques pages rapides, apporte à ce sujet un témoignage édifiant.

En réalité les phénomènes de choc ont pris en clinique une place d'autant plus grande que nos connaissances à leur sujet étaient moins précises. Des états morbides de plus en plus nombreux et de moins en moins clairs y ont été englobés. On y a trop fait entrer tous les états dont l'identité était mal établie, tous les parents pauvres de la clinique. Tant et si bien qu'une réaction en sens contraire semble à l'heure actuelle se dessiner : les uns, comme Milian, estiment que la part faite à l'anaphylaxie est beaucoup trop large et qu'il convient de la réduire; les autres, comme Valléry-Radot, comme Langeron, comme Tzanck, s'efforcent de tracer les limites des « maladies par hypersensibilité » et de rechercher des critères susceptibles de leur donner une identité définie.

D'ailleurs on ne s'est pas contenté d'étendre hors de propos le domaine de ces phénomènes. Trop souvent on les a confondus entre eux, on a fait de tous les chocs des manifestations d'anaphylaxie, sans en apporter la preuve ; on n'a pas suffisamment compris que la mise en évidence d'une sensibilisation préalable était un élément important de l'étude de l'anaphylaxie.

Par de véritables abus de langage, on a qualifié certains syndromes, de choc ou d'anaphylaxie, sur de simples apparences. L'erreur est facile, même dans l'ordre expérimental : c'est ainsi que l'asphyxie consécutive à la pénétration d'un coagulum dans les capillaires rappelle à s'y méprendre l'état de choc.

En réalité si on a trop étendu les domaines du choc et de l'anaphylaxie, si on les a trop facilement confondus entre eux, si trop souvent on a donné cette épithète à des phénomènes qui n'en avaient que l'apparence, c'est que de nombreuses incertitudes pèsent encore sur leur définition et leur limite.

Certes, en matière d'anaphylaxie, le déterminisme de la sensibilisation a été jusqu'à un certain point élucidé. Mais la nature même du choc anaphylactique, comme le mécanisme intime des autres états de choc, ont opposé à de multiples recherches une barrière impénétrable. Une foule de travaux ont en vain essayé d'éclaircir le mystère.

Faute de pénétrer ce mécanisme intime on s'est attaché à la

recherche de critères et de tests, pathognomoniques des états de choc, susceptibles d'en marquer les limites et de les distinguer d'autres états qui leur ressemblent.

Evidemment de telles recherches, déjà délicates à interpréter en matières d'expérimentation, offrent des difficultés quasi insurmontables en clinique : quelles difficultés par exemple ne rencontre-t-on pas quand on veut seulement prouver une sensibilisation préalable en anaphylaxie humaine !

Aussi apparaît-il indispensable d'abandonner le terrain encore mouvant et incertain de la clinique pour se cantonner à une étude expérimentale qui offre plus de chances d'aboutir à la découverte de critères de l'état de choc et de nous apprendre si ce terme répond à une entité nettement définie et ne cache pas des états multiples unis seulement par une apparence.

Une foule de recherches expérimentales ont essayé de découvrir le test idéal, caractéristique de l'état de choc : les uns se sont attachés aux lésions des viscères ; les autres aux altérations des centres nerveux, d'autres enfin aux modifications du sang. C'est à la recherche des modifications du sang, au cours de quelques états de choc que nous voudrions nous attacher au cours de ce travail.

* * *

C'est une idée qui a séduit un grand nombre d'expérimentateurs que d'étudier ce qui se passe dans le sang au cours des états de choc : on espérait découvrir ainsi l'origine et le mécanisme intime qui préside à ces manifestations ; on espérait au moins trouver dans les modifications vasculo-sanguines les critères pathognomoniques de ces mêmes manifestations. Les premiers expérimentateurs, Schmidt Mulheim, Fano et d'autres se sont d'emblée attachés à cet ordre de recherches. Elles ont été continuées par Ch. Richet, Biedl et Kraus, Widal et son école, Zunz et La Barre, Homes, Fleischer et Mayer, Achard et son école.

Widal eut le grand mérite d'insister sur leur importance, en les groupant dans une étude d'ensemble et en montrant leur persistance au cours d'états de choc différents ; il les schématisa

sous les termes d'« hémoclasie » et de « colloïdoclasie », qui soulevèrent dans la suite les plus vives objections. En effet, après avoir espéré trouver dans les modifications vasculo-sanguines, l'explication précise ou le test biologique indiscutable de l'état de choc, on en vint à une opinion contraire, et certains ont nié leur existence ou leur ont refusé la moindre importance. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de vérifier cette existence en étudiant l'état du sang au cours de quelques chocs provoqués expérimentalement.

D'autre part, les auteurs qui se sont attachés à cette étude, se sont surtout arrêtés aux modifications de l'état physique du sang. Pareille préoccupation était d'ailleurs liée à la théorie du bouleversement colloïdal qui semblait ne pouvoir admettre que des modifications purement physiques du sang. Depuis quelques années pourtant, quelques expérimentateurs se sont demandés, sans préjuger de l'origine même du choc, s'il n'existait pas de modifications chimiques du sang (Achard et Feuillié, Zunz et La Barre, L. Blum, etc...) ; à leur suite nous nous posons la même question, et sans négliger l'étude préalable des modifications sanguines depuis longtemps décrites, il nous a paru intéressant de doser un certain nombre de substances normalement présentes dans le sang et de rechercher des modifications possibles de leur taux.

Il paraissait aussi intéressant de se rendre compte si la toxicité du sang ou plutôt sa nocivité — pour ne rien préjuger et ne pas employer un terme qui assimilerait d'emblée l'état de choc à une intoxication — n'était pas modifiée. Les modifications de la toxicité du sérum ont surtout été étudiées au cours de différentes maladies infectieuses ; par contre, au cours des états de choc, le sujet n'a fait l'objet que de rares travaux (Ch. Richet, Richard Weil) et il nous a semblé utile de l'explorer.

Nous avons vu plus haut que, sans toujours nier l'existence de modifications du sang, on s'est basé sur leur fréquence, sur leur banalité, sur le fait qu'on peut les rencontrer au cours d'états très différents, pour leur refuser toute importance : c'est pourquoi il était intéressant, après une étude expérimentale suffisante, de comparer les différentes modifications les unes aux autres, d'apprécier leurs valeurs respectives.

Et d'ailleurs comparer entre elles ces différentes modifications du sang, n'est-ce pas comparer entre eux les différents états de choc ? C'est un problème important à résoudre que de savoir si ces différents états répondent à des faits multiples disparates, ou s'ils sont vraiment rattachés les uns aux autres par des modifications vasculo-sanguines communes, et si cette communauté est suffisante pour conférer à l'état de choc une entité réelle ou du moins une certaine unité.

Enfin cette unité relative s'applique-t-elle aussi au choc anaphylactique ? Peut-on, par l'étude des modifications sanguines, distinguer le choc anaphylactique des autres états de choc ? Autant de problèmes à la solution desquels l'étude des modifications sanguines est susceptible d'apporter quelques lumières.

TECHNIQUE GÉNÉRALE D'EXPÉRIMENTATION ET DIVISION DU SUJET

I. — Le choix des substances injectées.

Si nous injectons rapidement dans les veines d'un chien, une quantité appropriée de peptone, nous observons les faits suivants : dans les instants mêmes qui suivent l'injection, l'animal est en proie à une vive agitation et souvent se débat violemment ; quelquefois il vomit ; à cette agitation transitoire fait suite une prostration, une narcose profonde dont la durée est variable, un quart d'heure une demie-heure ou davantage. Puis, à moins qu'une injection trop importante ne le tue rapidement, le plus souvent l'animal se réveille apparemment rétabli. En résumé, rapidité avec laquelle les accidents se déclanchent après l'injection, brutalité et intensité paroxystique de ces accidents, ainsi que leur dissipation rapide : tels sont les faits observés qui ont valu à un tel ensemble la dénomination de « choc ».

Dénomination commode peut-être, mais empirique, qui ne répond qu'au caractère bruyant et apparent de ces manifestations, derrière laquelle se cache une ignorance à peu près complète des modifications profondes, des réalités physiologiques qui sont à l'origine.

Innombrables sont les substances capables de déterminer, quand on les introduit brutalement dans l'organisme, des manifestations semblables : est-ce qu'aux mêmes manifestations apparentes répondent les mêmes modifications profondes ? Ou les « états de choc » n'ont-ils d'autre unité que le lien fragile d'une apparence trompeuse ?

C'est un problème difficile à résoudre : aussi l'obscurité et la

complexité dont ils s'entourent et qui laisse sans réponse de telles questions, nous invitent d'emblée à nous limiter à l'étude de quelques phénomènes précis que nous comparerons entre eux.

Il est évident que la seule méthode expérimentale valable est d'étudier les effets déclanchés par l'introduction dans l'organisme de substances connues et dosées.

Le choc peptonique, dont nous venons de parler, retiendra d'abord notre attention. A la suite de la découverte de Schmidt Mulheim, il a donné lieu à de nombreux travaux et il est à l'heure actuelle l'un des mieux étudiés. Le choc observé à la suite de l'injection rapide de peptone est constant, et son intensité toujours remarquable. Nous avons utilisé la peptone de Witte qui est la plus active ; nous nous sommes servis d'une solution à 20 %.

Mais, outre la peptone, à peu près toutes les substances protéiques, injectées par la même voie veineuse, donnent des effets analogues, et à ce titre le choc peptonique n'est qu'une modalité du choc protéique.

Les travaux de Heidenhain, Roger, Delezenne nous ont appris que des extraits d'organes, des extraits de tissus, des albumines, des caséoses, les produits aburétiques des protéines réalisent des phénomènes semblables. Parmi ces substances protéiques, nous avons choisi la caséine dont l'activité nous est apparue légèrement inférieure à celle de la peptone de Witte ; nous nous sommes servis d'une solution à 10 %.

Enfin le troisième choc que nous étudierons sera le choc anaphylactique. Les travaux qu'il a suscités et le nombre des publications qui lui sont consacrées sont innombrables, la place qu'il occupe en physiologie et en médecine est de premier plan. Et pourtant le problème de l'anaphylaxie est loin d'être épuisé et d'avoir révélé son secret. On ne peut que redire avec Besredka : « Si le déterminisme de la sensibilisation ainsi que celui de la vaccination antianaphylactique nous sont aujourd'hui connus, en revanche toute velléité de pénétrer le mécanisme intime de ces phénomènes se brise contre un mur impénétrable, hérissé d'hypothèses. Il ne serait pas exagéré de dire qu'à cet égard le problème de l'anaphylaxie présente, encore aujourd'hui les mêmes inconnues que l'on avait rencontrées il y a 25 ans environ. »

L'existence indispensable d'une sensibilisation préalable, qui est incontestablement le fait le plus important de l'anaphylaxie, confère à cette dernière une place tout à fait à part : mais ce problème de la sensibilisation, nous ne voulons pas y toucher au cours de ce travail. Nous nous limiterons au choc anaphylactique lui-même, en cherchant si les modifications vasculo-sanguines qui y sont observées le rapprochent ou l'écartent des autres états de choc.

Nous étudierons une des modalités les plus connues de choc anaphylactique, le choc sero-anaphylactique. Voici la manière dont nous l'avons déterminé chez le chien. Une première injection de 50 cmc. de sérum de cheval, est faite par voie veineuse : elle a toujours été parfaitement supportée. Nous laissons un intervalle de 21 jours entre l'injection préparante et l'injection déchaînante. Nous injectons alors par voie veineuse 20 cmc. de sérum de cheval. Cette seconde injection a toujours été suivie d'un état de choc impressionnant.

II. — Le choix de l'animal d'expérimentation.

Nous venons de dire que nous étudierons le choc anaphylactique chez le chien : nous utilisons cet animal pour toutes les expériences. Il nous semble, à divers titres, préférable au lapin ou au cobaye. Les chocs sont, chez lui, plus faciles à déclancher et à mettre en évidence que chez le lapin ; ils sont moins graves et plus rarement mortels que chez le cobaye. A moins de choc très violent ou mortel, on n'observe pas chez cet animal, de phénomènes asphyxiques importants, susceptibles d'influer sur la composition du plasma et de modifier les résultats des examens.

Enfin, et surtout, il est plus facile, chez le chien, de prélever une quantité assez importante de sang, indispensable aux examens différents que nous avons en vue.

Ajoutons pourtant que la quantité de sang prélevé a toujours été relativement minime en égard à la masse sanguine totale : nous avons même eu soin de vérifier si certaines modifications

TABLEAU I : CHOC PEPTONIQUE.

Chiens Nos	Poids — kgr.	Quantité peptone par kgr.	Volume injecté	Durée de l'injection	Phénomènes de choc observés	Battements cardiaques		Mouvements respiratoires		Moment du réveil
						Avant (par minute)	Après (par minute)	Avant (par minute)	Après (par minute)	
1	25	gr. 0,20	25	1 min. 10'	Agitation. Vomissement ; prostration. Perte des urines.	90	90	28	22	30 minutes
2	18,200	0,20	16	1 minute	Agitation. Prostration.	65	95	24	24	20 minutes
3	16,400	0,20	16	1 min. 30'	Agitation. Prostration.	100	104	22	16	20 minutes
4	20,800	0,20	24	1 min. 45'	(Animaux écholalésés)	85	115	24	20	
5	23,300	0,50	56	2 minutes	(Animaux écholalésés).	90	100	18	18	
6	18	0,50	45	2 minutes	Agitation. Vomissement. Perte des urines. Prostration.	90	96	24	20	35 minutes
7	17,500	0,50	44	2 minutes	Agitation. Prostration.	80	120	18	26	40 minutes
8	24	0,50	60		Agitation. Vomissement. Perte des matières et des urines. Prostration.	75	110	22	16	40 minutes
9	13	2	(sol. à 40%) 32	2 minutes	Agitation extrême. Vomisse- ments. Diarrhée sang. Coma.	80	110	19	28	Mort ap. 3 h.
10	12	0,20	12	1 minute	Agitation. Prostration.	90	90	20	17	15 minutes
11	18	0,50	45	2 minutes	Agitation. Vomissement. Prostration. Perte des urines.	80	96	22	18	35 minutes
12	12	0,20	12	1 minute	Agitation. Prostration.	100	110			15 minutes
13	16,200									
14	14,500									

G. Desbuquois

TABLEAU II : CHOC CASÉINIQUE.

Chiens Nos	Poids kg.	Quantité caséine par kg.	Volume injecté	Durée de l'injection	Phénomènes de choc observés	Battements cardiaques		Mouvem. respiratoires		Moment du réveil
						Avant	Après	Avant	Après	
27	12,500	0,20	25"	1 minute	Agitation. Prostration.	80	92	22	20	15 minutes
28	44	0,20	28"	1 min. 10"	Agitation. Prostration.	102	100	22	16	20 minutes
29	13	0,40	52"	2 minutes	Agitation. Vomissement. Prostration.	120	116	20	22	30 minutes
30	12,500	0,40	50"	1 min. 30"	Agitation. Prostration.	90	110	24	21	30 minutes
31	21,500	0,20	43"	1 min. 45"	(Animal chloralosé).	82	104	22	22	

TABLEAU III : CHOC SÉRO-ANAPHYLACTIQUE.

Chien Nos	Poids kg.	Injection déchainante Quantité de sérum	Durée de l'injection	Phénomènes de choc observés	Battements cardiaques		Mouvem. respiratoires		Moment du réveil
					Avant	Après	Avant	Après	
15	14,500	cc. 20	50 secondes	Agitation extrême. Vomissement.	100	110	24	28	35 minutes
16	16	20	—	Pertes des urines. Prostration. Agitation. Vomissements. Diarrhée sanglante. Prostration.	80	120	24	24	1 h. 45 m.
17	19,500	20	—	Agitation. Vomissements. Prostration.	100	96	24	20	40 minutes.
18	20,500	20	—	(Animal chloralosé).	90	94	18	18	
19	12	20	—	(Animal chloralosé).	96	104	22	18	
20	13,500	20	—	Agitation. Prostration.	100	100	18	16	50 minutes
21	14	20	—	Agitation extrême. Vomissements.	100	124	24	28	1 h. 10'
22	16	20	—	Pertes des urines. Coma. Agitation. Vomissement. Prostration.	100	110	22	18	1 heure
23	20,200	20	—	Agitation. Cris. Vomissements. Diarrhée. Coma.	80	114	20	16	40 minutes
24	16	20	—	Agitation. Prostration.	96	104	24	17	35 minutes
25	18,400								
26	14								

du sang ne pouvaient s'expliquer sous la seule influence de la saignée.

C'est encore pour éviter certaines erreurs dans les résultats de dosages que nous avons toujours opéré sur des animaux à jeun. C'est dans le même but que le plus souvent nos animaux n'ont pas été anesthésiés. Il fut indispensable d'anesthésier les animaux chez lesquels nous transcrivîmes la courbe de pression artérielle : mais aucun autre examen ne fut pratiqué chez eux.

Les injections de peptone, de caséine ou de sérum furent faites dans la saphène ; la durée de l'injection a été notée en regard sur les tableaux ci-joints.

Les prélèvements de sang ont tous été effectués au niveau de l'artère fémorale, à l'aide d'une canule en verre placée à demeure pendant la durée de l'expérience. La canule a été placée au niveau de l'artère carotide pour les transcriptions de courbes de tension artérielle.

III. — Les phénomènes de choc observés.

Nos expériences sont menées sur 31 animaux. Nous étudions le choc peptonique chez 14 chiens, le choc caséinique chez 5 chiens, le choc séro-anaphylactique chez 12 chiens. Les tableaux ci-joints rappellent brièvement les caractéristiques principales de chaque expérience : le poids de l'animal, la dose injectée par kilogramme d'animal, le volume injecté, la durée de l'injection, les phénomènes de choc observés, les modifications respiratoires les modifications du rythme cardiaque, le moment du réveil.

A) *Choc peptonique.*

Nous avons injecté aux 11 chiens, tantôt 0 gr. 20 de peptone, tantôt 0 gr. 50 de peptone par kilogramme d'animal. Le volume injecté a varié de 12 à 56 cmc. La durée des injections a oscillé entre 1 et 2 minutes. Les phénomènes observés sont classiques : ils se déclanchent brusquement, avant que le liquide injecté ne soit entièrement poussé dans la veine. L'agitation est suivie de

prostration et de narcose. Le vomissement a été observé 5 fois sur 11. Nous n'avons noté qu'une fois de la diarrhée sanglante.

Il s'agissait d'ailleurs du chien n° 9 qui avait reçu 2 gr. de peptone par kgr. (en solution à 40 % afin d'éviter une injection d'un volume trop considérable, qui aurait été susceptible de retentir sur la concentration et la composition de sang par son volume lui-même).

Cet animal est mort 3 heures après l'injection sous l'influence de l'injection massive qu'il avait reçue, influence vraisemblablement renforcée par celle de la saignée assez copieuse, que nous lui avons fait subir. L'autopsie, que nous avons pratiquée, nous a montré une congestion diffuse de tous les organes, prédominante à l'estomac et à l'intestin, où on observait des suffusions hémorragiques. La réaction œdémateuse était évidente aux deux poumons. Mais c'est encore au foie que l'hyperémie était la plus accentuée, y revêtant une intensité vraiment extraordinaire, transformant cet organe en une véritable éponge imbibée de sang.

Une telle constatation nous semble devoir être rapprochée de celles qui ont été faites récemment par Richard Weil. D'après cet auteur, l'hyperémie du foie dans l'état de choc tiendrait même sous sa dépendance l'abaissement de la pression sanguine ; le foie absorbant à lui seul 40 à 60 % de la masse sanguine totale, la pression artérielle se trouve ainsi considérablement diminuée. Il est évidemment logique de penser que la congestion de foie joue son rôle dans l'abaissement de la pression artérielle, mais cette dernière dépend plus directement de la vaso-dilatation généralisée, dont l'hyperémie du foie dépend elle-même : nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur le problème de l'abaissement de la tension artérielle au cours des états de choc et sur la vaso-dilatation qui l'accompagne.

Les modifications du rythme cardiaque, notées au cours de nos 12 chocs peptoniques ne sont pas particulièrement nettes ; il existe une légère accélération de ce rythme, mais elle n'est pas constante.

A notre vive surprise, nous avons constaté un ralentissement des mouvements respiratoires : sept fois sur onze. Deux fois seulement il y a eu accélération des mouvements respira-

toires. Cette constatation nous a d'autant plus vivement étonné que nombre d'auteurs, entre autres Pollitzer, Fano, Himmelsjerna, Albertoni, signalent de la polypnée au cours du choc peptonique chez le chien. Par contre, Bigwood a signalé récemment un ralentissement de la respiration dans les mêmes conditions.

Outre ce ralentissement respiratoire, nous avons observé une modification de l'amplitude respiratoire, qui est moins profonde : cette modification de l'amplitude respiratoire se perçoit aisément à l'oreille et constitue même un moyen, grossier mais simple, d'apprécier instantanément l'effet de l'injection de peptone.

Enfin la durée du choc peptonique varie de 15 à 40 minutes, du moins dans nos conditions d'expérimentation.

B) *Choc caséinique.*

Cinq chiens ont reçu une quantité de caséine, les uns de 0 gr. 20, les autres de 0 gr. 40 par kilogramme d'animal. Le volume injecté a varié entre 25 et 52 cmc. La durée des injections a oscillé entre 1 et 2 minutes.

Les phénomènes observés sont semblables à ceux du choc peptonique : c'est toujours l'agitation suivie de prostration, c'est toujours la même brutalité des accidents et leur dissipation rapide. Les phénomènes apparaissent pourtant moins intenses qu'après l'injection de peptone : le vomissement n'a été observé qu'une fois sur cinq. La durée de la narcose est sensiblement plus courte.

Par contre, la même tendance au ralentissement respiratoire est notée : 3 fois le rythme est ralenti, 2 fois il demeure stationnaire.

Enfin qu'il s'agisse de choc peptonique ou de choc caséinique, l'intensité des accidents et leur durée, apparaît proportionnelle à la quantité de substance injectée comme on peut en rendre compte par un rapide coup d'œil jeté sur les tableaux 1 et 2.

C) *Choc anaphylactique.*

Le choc anaphylactique a été provoqué chez 10 chiens ; tous ont reçu vingt et un jours auparavant une injection préparante de 50 cmc. de sérum de cheval par voie veineuse, et cette injection n'avait déterminé aucun trouble apparent. A peine l'injection déchaînante de 20 cmc. de sérum était-elle poussée dans la veine, que l'état de choc s'est installé, semblable à ceux qui avaient été observés à la suite d'injections de peptone et de caséine. Il était impossible d'établir sur le mode des accidents, une différence quelconque entre les chiens peptonisés et les chiens séro anaphylactisés. Même brusquerie et même violence des phénomènes : mêmes symptômes dans le même ordre : agitation, vomissements, prostration, narcose. Le tableau III montre que les mêmes modifications du rythme respiratoire ont été constatées : six fois la respiration était ralentie, deux fois elle n'était pas modifiée, deux fois seulement elle était accélérée. Donc même tendance au ralentissement que dans les autres états de choc. Il convient de signaler que les chocs séro anaphylactiques que nous avons déclanchés nous ont apparu plus violents que les chocs peptonique et casénique, avec une durée de narcose un peu plus prolongée.

Pareille analogie nous invite à rapprocher les uns des autres les chocs peptonique, casénique et séro-anaphylactique. Mais c'est une invitation à laquelle il convient de ne répondre qu'avec la plus subtile prudence. Qui vient nous dire que la rapidité et la brutalité des phénomènes observés dans nos expériences ne dépend pas uniquement de la voie d'entrée, la voie veineuse qui a été la même dans les trois cas ? Qui vient nous dire que les mêmes accidents apparents ne dépendent pas de causes multiples et que le mécanisme intime n'est pas tout différent pour chacun des trois chocs observés ? L'organisme n'a peut-être à sa disposition qu'un nombre très restreint de moyens, de signes apparents, pour traduire un état de souffrance aiguë. C'est ainsi, comme nous l'avons déjà rappelé, que l'asphyxie consécutive à la pénétration d'un coagulum dans

les capillaires évoque en tous points les manifestations d'un choc peptonique ou anaphylactique.

Il apparaît donc indispensable de poursuivre de plus près une telle étude et de chercher ce qui se cache derrière ce faisceau de similitudes : si ces similitudes nous invitent à étudier nos trois états de choc, ensemble, par les mêmes méthodes et en poursuivant les mêmes recherches, c'est avec la pensée de mieux découvrir ainsi ce qui les sépare ou ce qui les unit.

IV. — Division du sujet.

Nos recherches ont donc été limitées à l'étude d'un certain nombre de modifications vasculo-sanguines au cours des chocs peptonique, caséinique, séro-anaphylactique. Nous ne faisons que suivre ainsi un chemin déjà tracé par d'innombrables travaux, puisqu'une quantité d'expérimentateurs ont orienté dans ce sens leurs recherches dans l'espoir de pénétrer le mécanisme intime de l'état de choc ou plus modestement d'en découvrir les critères caractéristiques.

Le sujet est si vaste d'une part, un grand nombre de travaux demeurent si solidement acquis d'autre part, qu'il nous est apparu à la fois impossible et inutile de le reprendre en entier. Par exemple, la chute de la tension artérielle est admise avec une telle unanimité que nous n'avons repris son étude que d'une façon sommaire et dans l'unique but de contrôler nos propres expériences, de vérifier l'existence chez nos animaux d'un état de choc dont l'hypotension brutale est pour tous les auteurs un critérium indispensable.

Nous avons étudié ensuite les troubles de la coagulation ; nous y avons joint quelques considérations théoriques sur les modifications des plaquettes. Le chapitre suivant est consacré aux modifications des globules du sang.

Les modifications de l'équilibre protéinique, celles de l'indice réfractométrique du sérum ont ensuite attiré notre attention ; nous y avons joint l'étude de l'azote non protéique, et sommes ainsi entrés dans la recherche de modifications chimiques du sérum.

Nous avons dosé les lipides et la cholestérine.

Nous avons recherché des modifications de taux du sucre, des chlorures, des phosphates, du calcium et du potassium.

L'étude du syndrome d'acidose a fait l'objet de deux sortes de recherches : réserve alcaline, et P_{H} sanguin.

Nous nous sommes enfin demandés si la nocivité du sérum était modifiée pendant les états de choc étudiés par nous : nous avons tenté de reproduire le choc par injection du sang ou du sérum à un animal neuf, nous avons aussi essayé de mettre en évidence par des procédés plus sensibles des modifications de la nocivité du sang, et ce second ordre de recherches nous a donné des résultats plus fructueux que le premier.

Nous avons essayé enfin de dégager des conclusions de cet ensemble de recherches. Il s'agit d'abord de fixer la valeur des modifications vasculo-sanguines constatées et de les interpréter. Un certain nombre de modifications apparaissent incontestables au cours des trois états de choc étudiés et sensiblement communes aux trois chocs, y compris le choc anaphylactique. On ne peut les considérer comme une explication du choc et elles ne sont, pour la plupart d'entre elles, que la conséquence. Y en a-t-il qui soient susceptibles de servir de tests aux états de choc ? Ou bien ne sont-elles pas trop souvent banales, rencontrées au cours d'états multiples et perdant ainsi toute valeur ? Ou bien si elles apparaissent si banales, n'est-ce pas que l'état de choc représente lui-même une réaction de l'organisme aussi banale que fréquente ?

Après avoir essayé de fixer la valeur des modifications du sang, nous avons essayé de remonter des conséquences du choc représentées, en partie au moins, par les modifications, à l'origine même de ce choc. De multiples hypothèses s'efforcent de parer aux obscurités du problème. Le rôle du système nerveux central apparaît important. Mais il n'est probablement qu'un relai et peut-être, faut-il, par son intermédiaire, pour expliquer la genèse du choc en revenir à des modifications du milieu humoral, qui sont encore inconnues.

CHUTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Nous avons recherché la chute de la pression artérielle chez cinq de nos animaux, moins pour reprendre l'étude d'un fait qui est à l'heure actuelle bien connu, que pour en vérifier la réalité au cours de nos expériences et montrer ainsi que nos autres recherches ont été effectuées dans les conditions requises.

I. — Rappel historique.

La chute de la pression artérielle a été décrite pour la première fois par Fano, en 1884 : cet auteur a observé au cours du choc peptonique des chutes de tension allant jusqu'au chiffre de 20 mm. de Hg ; il a d'ailleurs mis en évidence le fait que la chute de la pression était indépendante des troubles de la coagulation et qu'elle se produisait chez les animaux qui ne présentaient aucune modification de la coagulabilité.

Elle fut encore étudiée au cours du choc peptonique par Heidenhain, Pollitzer, Albertoni, Gley et Le Bas.

Dès ses premières expériences sur le choc anaphylactique, Ch. Richet compte l'hypotension parmi ses symptômes capitaux et parmi l'un des plus caractéristiques. Tous les expérimentateurs qui étudient à sa suite le choc anaphylactique, la signalent. Aynaud et Loiseau chez le chien, Arthus chez le lapin constatent l'hypotension au cours des chocs peptonique et anaphylactique, et de cet élément commun, joint d'ailleurs à d'autres, concluent à l'identité des deux chocs.

Biedl et Kraus en 1909, consacrent un important travail à la pression sanguine dans l'anaphylaxie sérique, ils observent chez le lapin un abaissement de 100 à 110 mm. de Hg, et pensent que l'état de narcose habituel au cours du choc masque les phé-

nomènes consécutifs à cet abaissement de pression lui-même. Ils estiment que la chute de tension est due à la paralysie de l'appareil nerveux périphérique et à la vaso-dilatation consécutive. Ils rapprochent, eux aussi, les accidents anaphylactiques de ceux qui sont provoqués par l'injection de peptone.

Dans des travaux plus récents, Nolf, Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, Brodin et Ch. Richet fils, confirment l'ensemble de ces données.

Widal reprend à nouveau l'étude de la chute tensionnelle, appliquée à des états de choc observés en pathologie humaine, états de choc qu'il rapproche pour cette raison à laquelle s'en ajoutent d'autres, des chocs peptonique, protéique et anaphylactique.

Dumas range les états de choc comme un facteur important d'hypotension artérielle aiguë, et considère cette hypotension comme un phénomène primordial et responsable de la plupart des symptômes.

Tout récemment enfin, Valléry-Radot et ses collaborateurs insistent sur l'importance de la chute de la tension artérielle au cours des états de choc et en étudient les modalités au cours du choc séro-anaphylactique du lapin.

II. — Technique expérimentale.

Le tableau ci-joint nous montre que la pression artérielle a été enregistrée chez cinq animaux : deux fois c'était au cours d'un choc peptonique, une fois au cours d'un choc caséinique, deux fois au cours du choc séro-anaphylactique.

Les animaux ont été préalablement chloralosés : ils reçurent par voie veineuse 0 gr. 10 de chloralose par kilogramme d'animal.

L'inscription fut faite au moyen d'un cylindre enregistreur de Camus. Le style était relié à un manomètre de Ludwig. Ce dernier était en communication avec l'artère carotide par un tube de caoutchouc et une petite canule de verre. Tout le système a été lavé par quelques centimètres cubes d'une subs-

CHUTE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

2

Chiens Nos	Poids	Nature du choc	Quantité injectée	Début injection 10 heures	Chiffres de la pression artérielle					Intensité de la chute de pression
					Fin de l'injection 40 h. 2'	40 h. 7'	40 h. 12'	40 h. 20'	40 h. 30'	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	20,800 kgr.	peptonique	0 gr. 20 de peptone par kgr.	mm. 140	30	60	70	120	110	110
5	23,300	—	0 gr. 50 de peptone par kgr.	190	60	50	90	110	140	140
31	21,500	caséinique	0 gr. 20 de caséine par kgr.	160	70	70	100	140	90	90
18	20,500	anaphylact.	20 cmc. de sérum de cheval.	170	40	70	110	140	155	130
19	42	—	20 cmc. de sérum de cheval.	150	50	50	80	120	100	100

tance anticoagulante (mélange de sulfate de soude et de magnésie).

Le temps fut enregistré graphiquement par un chronographe battant la seconde.

III. — Résultats des expériences.

Dans les cinq expériences nous notons une chute considérable de la tension artérielle, qui s'est effectuée suivant les modalités à peu près semblables.

Qu'il s'agisse du choc peptonique, caséinique ou anaphylactique, son caractère principal a toujours été sa brutalité. Elle s'est établie, dès la première minute, au cours même de l'injection, et d'emblée elle a été très importante.

Le plus souvent elle a atteint son maximum dès la fin de l'injection. Une exception, chez le chien n° 5 : déjà très abaissée à la fin de la deuxième minute, elle a encore diminué légèrement jusqu'à la septième minute.

La chute de la pression a varié entre 90 et 140 mm. de Hg.

La reprise s'est faite tantôt à la septième minute, tantôt à la douzième minute. Elle a été lente : trente minutes après l'injection la pression n'était pas encore revenue à son taux antérieur.

Notons aussi — fait déjà signalé par Arthus — une importante diminution de l'élément variable de la pression, que nos graphiques mettent nettement en évidence : ainsi l'élément variable passe chez le chien n° 4 de 4 mm. à 1 mm. 9 et chez le chien n° 5 de 2 mm. 4 à 0 mm. 2.

IV. — Commentaires.

L'hypotension artérielle est donc constante et semblable au cours des chocs peptonique, caséinique et séro-anaphylactique. Son importance est soulignée par tous, et pour beaucoup, le caractère brutal et important de cette chute de tension suffit à caractériser l'état de choc et permet même d'étendre considérablement le domaine de tels phénomènes.

C'est ainsi que les accidents provoqués par l'injection d'albumine hétérogène ont été rattachés au choc peptonique et au choc caséinique, sous le nom global de choc protéique. C'est encore la constatation de la même hypotension artérielle qui a fait considérer le choc anaphylactique comme une modalité de choc protéique (Biedl et Kraus-Aynaud et Loiseau-Arthus). C'est toujours sa constatation, jointe évidemment au caractère brutal et impressionnant des symptômes observés, qui a amené certains auteurs à rattacher à des phénomènes de choc, certaines manifestations pathologiques secondaires à l'introduction de substances protéiques, ou même secondaires à l'introduction de cristalloïdes ($\text{Na Cl} - \text{CO}^3 \text{ Na H} - \text{arséno-benzènes}$) ou encore déclanchées sans l'intervention d'aucune substance (Hémoglobinurie paroxystique) (Widal, Abrami et Brissaud).

N'a-t-on pas encore rattaché aux mêmes phénomènes certaines manifestations secondaires aux traumatismes et caractérisées par une hypotension accusée, en les désignant sous le nom de choc traumatique secondaire et en les expliquant par la résorption des albumines des tissus blessés : c'est ainsi que Delbet a provoqué une hypotension considérable par injection d'autolysats aseptiques de muscles et que Gaussade et Bayliss ont expérimentalement, par l'attrition d'un membre, entraîné une hypotension du même ordre.

De telles assimilations sont évidemment pleines d'intérêt. Mais s'il apparaît évident qu'on ne puisse pas parler de choc sans hypotension brutale et importante, est-il également certain que la constatation d'une telle hypotension soit un critère suffisant de l'état de choc ; et ne peut-on supposer que des modifications profondes toutes différentes puissent s'extérioriser par les mêmes phénomènes et réaliser la même hypotension ? C'est un point qui touche à la définition même du choc et à son unité, sur lequel nous reviendrons plus loin.

La chute de la tension artérielle s'accompagne de vaso-dilatation et on ne peut pas ne pas établir immédiatement un lien entre les deux faits. La vaso-dilatation au cours des chocs protéique et séro-anaphylactique a été unanimement reconnue évidente, par tous les expérimentateurs et quel que soit l'animal d'expérience. L'autopsie que nous avons pratiquée d'un de

nos animaux, morts en état de choc peptonique, nous a également permis de mettre en évidence une vaso-dilatation extrême de tous les viscères.

L'hypotension dépend évidemment de la vaso-dilatation. Le caractère brutal de l'une et de l'autre impose l'idée d'un processus nerveux. Depuis les travaux de Tigerstedt, François Franck, Dastre et Morat, Binet, nous savons qu'il existe une fonction spéciale, préposée à la tension artérielle, qui ne diffère pas des autres fonctions analogues, régulation thermique, respiration et rythme cardiaques, qui a, comme elles, « ses voies réflexes et ses centres, où arrivent les sollicitations et d'où partent les ordres destinés aux voies de dérivation artério-capillaire » (Laubry). Cette fonction c'est le mécanisme régulateur de la pression sanguine : elle appartient au système nerveux végétatif, à ses rameaux, à ses centres périphériques et secondaires, étagés de la paroi vasculaire à la moelle, enfin à ses centres bulbo-protubérantiels.

Il est certain qu'une hypotension brutale comme celle des chocs que nous avons étudiés ne peut relever que d'un dérèglement du mécanisme régulateur et d'une atteinte des centres régulateurs. Dastre et Morat, en étudiant les effets de l'excitation des segments du sympathique thoraco-abdominal ont constaté que l'action des vaso-dilatateurs est d'autant plus évidente qu'on s'éloigne des extrémités vasculaires viscérales, et d'autant plus faible et inefficace qu'on descend vers les vaisseaux ; cette action se perd d'ailleurs dans les ganglions interposés. On peut en conclure, comme le laissait déjà supposer la généralisation de la vaso-dilatation, à une atteinte des centres de régulation. S'agit-il d'une imprégnation toxique de ces centres ? Ou bien puisqu'on connaît le rôle des hormones qui entretiennent le système végétatif et des électrolytes qui en conditionnent la sécrétion, ne peut-on penser soit à des altérations glandulaires, soit à des troubles humoraux sensibles aux centres régulateurs ? Là encore c'est un point qui touche au mécanisme même du choc et sur lequel nous reviendrons.

Cherchons d'abord si la recherche d'autres modifications sanguines ne contribuera pas à comprendre mieux les problèmes soulevés par les phénomènes du choc.

TROUBLES DE LA COAGULATION

Les troubles de la coagulation n'ont pas moins attiré l'attention des expérimentateurs que l'hypotension artérielle, au cours des états de choc. Mais alors que l'hypotension artérielle apparaît indispensable et toujours semblable à elle-même et qu'on ne conçoit pas de choc sans hypotension brutale, il n'en est pas de même des troubles de la coagulation : s'ils sont fréquents, ils semblent toutefois ne pas se déclancher avec la même constance que l'hypotension ; ils semblent irréguliers et variables suivant les états de choc. C'est l'impression qui se dégage de la lecture des travaux qui leur ont été consacrés.

I. — Rappel historique.

Sans doute tous les auteurs sont d'accord sur l'incoagulabilité du « sang de peptone » : une telle incoagulabilité n'a pas manqué d'attirer l'attention de Schmidt Mulheim qui le premier a décrit le choc peptonique. Fano a montré que le peptone provoquait l'incoagulabilité en déterminant la formation d'une substance active *in vitro*. Contejean, le premier, en a étudié l'origine. Gley et Pachon ont montré que l'intervention du foie était nécessaire à la manifestation de l'action anti-coagulante. Delezenne précisa encore davantage le rôle du foie par la méthode des circulations artificielles. Les travaux d'Athanasiau et Carvallo confirment ces données. Doyon enfin réussit à extraire du sang de peptone une antithrombine, antagoniste du fibrin ferment dont elle neutralise l'effet. Mais déjà le même auteur montra que les peptones différentes ne possédaient pas toutes la même activité anticoagulante, alors qu'elles déterminent dans tous les cas un choc violent.

Mais la question des troubles de la coagulation se complique bien davantage quand on compare les résultats des expérimentateurs, à propos des autres chocs protéiques. Nolf estime que toutes les albumines ou substances voisines administrées à doses suffisantes et avec la rapidité voulue amènent l'incoagulabilité, conséquence d'une énorme réaction antithrombinique. Doyon au contraire nie l'action anticoagulante de la caséine. L. Camus en injectant par voie intraveineuse du lait à des lapins a déterminé un choc sans troubles de la coagulation. H. Dale et Laidlaw, en étudiant le choc histaminique n'ont pas observé de modifications de la coagulation. De Waele au contraire admet que « l'action thromboplastique est générale et commune à toutes les substances introduites dans le sang » et conclut à l'hypercoagulabilité quelquefois précédée d'un stade d'hypocoagulabilité.

La même irrégularité dans les résultats s'observe dans les travaux sur le choc anaphylactique. Biedl et Kraus, Arthus, Aynaud et Loiseau, Friedberger, Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons sont d'accord pour affirmer l'incoagulabilité du sang au cours des divers chocs anaphylactiques étudiés par eux ; Brodin et Ch. Richet fils extraient même une nucléo-protéide anticoagulante du sang des animaux anaphylactisés. Par contre, Moldovan, Zolog et Tirica constatent au cours du choc anaphylactique du cobaye l'hypercoagulabilité du sang artériel. Widal et ses élèves, étudiant des états de choc cliniques, qu'ils rattachent à l'anaphylaxie, constatent une hypercoagulabilité très nette. La thèse récente de Le Hello, consacrée à des cas analogues, aboutit aux mêmes conclusions.

Une telle discordance de résultats tient vraisemblablement à ce que les états de choc provoqués ou étudiés par les expérimentateurs sont différents les uns des autres, mais elle invite à considérer avec circonspection la valeur des troubles de la coagulation en tant que critère d'un état de choc.

II. — Technique expérimentale.

La technique que nous avons adoptée pour la mesure des roubles de la coagulabilité est celle qui a été préconisée par Hayem.

On prélève 2 cmc. de sang dans deux éprouvettes de 2 cm. de diamètre. Le temps est noté pour chacune d'elles de l'instant où tombe la première goutte jusqu'au moment où on peut retourner complètement l'éprouvette sans que le sang coule sur les parois. La première dans laquelle le sang est coagulé est celle qui sert à noter le temps de coagulation.

La grossièreté et l'évidence des troubles de coagulation que nous avons observés n'a pas rendu nécessaire l'emploi de techniques plus délicates (technique d'Achard et Binet, technique du sang citraté de M. Bloch ou technique du plasma salé de Brissaud).

Le nombre de nos expériences a été assez réduit, comme le montre le tableau ci-joint, et surtout le temps du prélèvement assez tardif, le plus souvent, par rapport au début du choc : nos animaux nous servaient en effet pour d'autres expériences, et nous n'avons pas voulu, en augmentant et en répétant les prélèvements, risquer de modifier les résultats des dosages. Mais dans chaque groupe, un ou plusieurs animaux, chez lesquels nous n'avons pas pratiqué d'autres examens (sauf des numérations globulaires) ont pu être étudiés plus minutieusement par des prélèvements de sang répétés. D'ailleurs, les troubles de la coagulation étaient si évidents que ces restrictions n'ont gêné en rien l'interprétation des résultats.

Nous n'avons pas manqué d'étudier le temps de coagulation du chien normal qui varie entre 10 et 14 minutes.

Ajoutons enfin que les éprouvettes ont été exposées, dès le prélèvement, à la température du laboratoire.

TRoubles de la Coagulation (Temps Nécessaire à la Coagulation).

Temps des prélèvements de sang		Chiens N° 1		1° Choc peptonique.			
		2	3	6	7	8	
Avant le choc							
5 minutes après le choc					10 minutes		
15	—	incoagulable		incoagulable	incoagulable		
30	—	incoagulable		incoagulable	incoagulable		
1 heure	—	incoagulable	incoagulable	incoagulable	incoagulable		
2 heures	—	incoagulable		incoagulable	incoagulable		
5 heures	—	15 minutes		incoagulable	incoagulable		
Le lendemain			30 minutes	20 minutes	18 heures		incoagulable
Temps des prélèvements de sang		Chiens N° 27		28	29	30	
5 minutes après le choc			40 minutes				
15	—		1 heure				
30	—						
1 heure	—		30 minutes	30 minutes	7 minutes	20 minutes	
2 heures	—		22 minutes	12 minutes			
5 heures	—		15 minutes				
Temps des prélèvements de sang		Chiens N° 45		46	47	24	
Avant le choc							
5 minutes après le choc							
15	—						
30	—						
1 heure après le choc		incoagulable	incoagulable	incoagulable	incoagulable	incoagulable	incoagulable
2 heures après le choc		3 heures	incoagulable	incoagulable	4 heures	5 heures	
5 heures après le choc		30 minutes	9 heures	12 h. $\frac{1}{2}$	30 minutes	45 minutes	
Le lendemain			4 h. $\frac{1}{2}$	14 minutes			

III. — Résultats des expériences.

Le tableau ci-joint nous montre d'abord que l'incoagulabilité du sang au cours du choc peptonique est évidente. Elle est prolongée au-delà de la période de choc, puisqu'on la retrouve encore 2 heures et même 5 heures après. Le lendemain, elle a disparu en ne laissant qu'un certain retard de la coagulation.

Au cours du choc caséinique, il existe, non pas une incoagulabilité, mais un retard très important de la coagulation, qui paraît à son maximum un quart d'heure après le déclenchement du choc, et qui s'atténue pour disparaître après 2 heures.

Nous retrouvons l'incoagulabilité dans le choc séro anaphylactique : nous la constatons chez les cinq animaux étudiés. Elle est pourtant moins durable que dans le choc peptonique : elle fait place après 2 heures à un retard de la coagulation qui persiste jusqu'au lendemain.

En examinant le sang incoagulable, les heures et les jours suivants, nous avons constaté la formation d'un caillot, mais mou, partiel et insuffisant.

IV. — Commentaires.

Incoagulabilité dans les chocs peptonique et séro anaphylactique, plus prolongée dans le premier que dans le second ; hypocoagulabilité dans le choc caséinique, du moins dans les conditions où nous nous sommes placés : telles sont les conclusions de nos expériences.

Après les travaux de Contejean, Gley et Pachon, Delezenne, Doyon, Nolf, Brodin et Ch. Richet fils, il apparaît évident que ce trouble est dû à l'existence d'une antithrombine dans le sang, antithrombine d'origine surtout hépatique. Cette existence est si évidente que du sang de peptone mélangé à du sang normal en empêche la prise en caillot, de sorte que ce sang est non seulement stable mais encore anticoagulant.

On sait aussi — c'est un fait qui a été mis en évidence par

Nolf — qu'il suffit d'ajouter des sels calciques solubles à ce sang incoagulable prélevé pendant l'état de choc, pour lui rendre sa coagulabilité normale ; c'est en partant de ce fait qu'il nous a paru intéressant de doser le taux du calcium dans le sang pendant le choc, recherche sur laquelle nous reviendrons plus tard.

Ces troubles de la coagulation soulèvent surtout un problème que nous avons esquissé au début de ce chapitre : quelle est leur valeur comme symptôme d'état de choc ? peuvent-ils constituer un critérium solide de l'existence d'un tel état ?

En effet ils apparaissent irréguliers, inconstants et ne se font pas toujours dans le même sens, quand ils existent. Les discordances des auteurs, que nous avons rapportées sont suffisamment édifiantes sur ce point. Nous-mêmes, si nous avons toujours été en présence, au cours des trois chocs étudiés, d'une stabilité anormale du système de coagulation, avons constaté des différences suivant la substance injectée, différences notables même entre l'incoagulabilité absolue du choc peptonique et l'hypocoagulabilité du choc caséinique.

De telles considérations obligent à considérer les troubles de la coagulation comme contingents et relatifs au cours des états de choc. Nous savons qu'ils manquent quelquefois. Nous savons qu'il varient avec la substance injectée : la peptone les réalise au maximum, la caséine apparaît moins active ; le choc histominique ne s'accompagne pas de modifications de la coagulation. Ils varient encore avec les espèces animales : le choc peptonique chez le lapin ne s'accompagne pas de troubles de la coagulation. Ils varient avec la voie d'entrée : les effets anticoagulants sont plus accusés et plus persistants quand la substance est introduite dans la veine porte, ou quelquefois même n'apparaissent qu'avec cette voie d'introduction.

Les troubles de la coagulation se font encore dans des sens opposés. Pour Nolf une telle différence est fonction de l'importance de la dose introduite et de la rapidité avec laquelle cette dose est injectée : à l'injection intra-veineuse massive et rapide correspond le danger subit de la thrombose exagérée. La réaction du foie est énergique et prompte au point de dépasser le but : non seulement la stabilité menacée du plasma est rétablie,

mais finalement augmentée. Rien de pareil dans une introduction lente qui aboutit à des effets diamétralement opposés qui tend à accélérer la coagulation normale du sang : d'où l'utilisation thérapeutique de la peptone dans les états hémorragiques.

Tenir compte de l'importance et de la rapidité de l'injection, n'est-ce pas en définitive tenir compte de la violence même du choc ? Un fait n'a pas manqué de nous frapper dans la discordance des résultats obtenus : l'hypo-coagulabilité ou l'incoagulabilité semble la règle dans les chocs provoqués par les expérimentateurs, l'hypercoagulabilité est au contraire constatée dans l'étude des états de choc en clinique (Widal, Le Hello). N'est-ce pas parce que les chocs réalisés chez l'animal sont souvent violents, et parce que les chocs étudiés en clinique sont forcément plus discrets et bénins ? Il y aurait certes là matière à un travail intéressant, susceptible de rendre compte des contradictions apparentes entre physiologistes et médecins.

Quoi qu'il soit, il faut conclure que les troubles de la coagulation sont fréquents au cours des états du choc, sans être constants ni réguliers ; l'incoagulabilité apparaît dans les chocs violents, l'hypercoagulabilité semble s'observer dans les chocs plus discrets ; la nature de la substance injectée joue aussi un rôle important (peptone).

Ajouté à la chute brutale de la tension artérielle, c'est un symptôme qui offre une certaine valeur et qui contribue à caractériser l'état de choc. Mais cette valeur est loin d'être sur le même plan que celle de l'hypotension artérielle et doit en être franchement dissociée : alors qu'on ne peut parler d'états de choc sans chute brutale de la tension artérielle, on peut concevoir des états de choc sans troubles de la coagulation, et nous en avons cité des exemples.

MODIFICATIONS DES GLOBULINS

Le rôle des globulins au cours des phénomènes de choc et l'importance de ce rôle ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux. Si nous étudions les modifications des globulins immédiatement après les troubles de la coagulation, c'est que le rôle des globulins dans la genèse des troubles de la coagulation a été envisagé par beaucoup d'auteurs.

Il faut pourtant se mettre en garde d'associer trop intimement modifications des plaquettes et troubles de la coagulation. Sans doute Hayem a-t-il soutenu que les hémato blasts sont les agents essentiels de la coagulation. Mais une telle opinion soulève d'importantes objections. Les travaux d'Achard et d'Aynaud nous ont en effet montré que si l'agglutination, qui est une propriété caractéristique des plaquettes, apparaissait constante au début de la coagulation, elle n'était pas inséparable de cette dernière : c'est ainsi que l'agglutination peut se voir dans des sangs rendus incoagulables. Bien plus l'injection d'une substance coagulante comme la gélatine amène la disparition temporaire des globulins au même titre qu'une substance anticoagulante comme le peptone, le sérum d'anguille ou l'extrait de muscles d'écrevisse. La même disparition s'observe aussi bien avec l'extrait de la sangsue officinale, qui offre des propriétés anticoagulantes, qu'avec celui de la sangsue non officinale qui en est dépourvu. Par contre, l'injection de sulfate d'atropine dans la veine porte, qui produit, comme l'a montré Doyon, un retard de la coagulation, n'entraîne aucune modification dans l'état des globulins. Certaines humeurs normales et pathologiques, lymphe, sérosité péritonéale du lapin, liquide pleurétique, bien que tout à fait dépourvues de globulins n'en sont pas moins coagulables. Beaucoup de substances qui font disparaître les globulins ne modifient en rien la coagulation :

nous citerons, parmi elles, la gomme, l'albumine d'œuf, l'extrait éthéré de muscles de chien et de cobaye, la pancréatine, la lécithine, l'argent colloïdal électrique, l'huile, le sulfure d'arsenic colloïdal. Et Achard et Aynaud ont montré qu'on pouvait obtenir l'agglutination des globulins sans que la coagulation s'ensuive, et inversement qu'on pouvait voir se coaguler un sang, dépouillé de globulins.

Le rôle des globulins, dans la genèse des troubles de la coagulation, a pourtant été de nouveau soutenu dans un travail récent. Fuchs et von Falkenhausen, sans méconnaître le rôle de l'antithrombine dans la stabilité anormale du système de la coagulation, pensent que les globulins jouent un rôle important dans la vitesse de la coagulation précisément parce qu'ils contiennent de la thrombine préformée ; et les deux auteurs rattachent l'incoagulabilité au cours du choc peptonique à des modifications des globulins dans leur nombre et surtout dans leurs propriétés : ils insistent sur la stabilisation des globulins, sur la modification de leurs propriétés de surface, sur leur résistance anormalement élevée aux causes de destruction, sur le fait qu'ils n'accélèrent pas, comme le font les globulins normaux, la coagulation du plasma. Fuchs et von Falkenhausen rapprochent d'ailleurs ces troubles observés chez le chien à qui on a injecté de la peptone, de ceux qui s'observent dans l'hémophilie d'une manière permanente avec des variations d'intensité, et ils concluent à une analogie des deux états.

En réalité pour les raisons que nous avons énumérées plus haut, on n'a pas le droit de faire dépendre, du moins de faire dépendre exclusivement, les troubles de la coagulation de modifications des plaquettes. Il n'en reste pas moins qu'il existe des modifications importantes des plaquettes au cours des états de choc.

Pratt avait déjà le premier constaté la disparition des plaquettes dans le sang de peptone et l'avait rattachée à l'incoagulabilité du sang. Mais Salvioli Spangara, Bizzozero avaient au contraire, dans les mêmes conditions, constaté une intégrité parfaite des plaquettes.

Achard et Aynaud ont repris les mêmes recherches au cours du choc peptonique, en se servant de leur technique de la goutte

tombante sur platine chauffante. Ils ont constaté en 1 à 2 minute une disparition presque complète des globulins, dont le chiffre passe par exemple de 450.000 à 1000. Ils ont constaté que cette disparition était parallèle à la leucopénie et que, comme cette dernière, elle était passagère : après 15 à 20 minutes, les globulins disparaissent en même temps que les leucocytes. Pendant la phase de disparition le plasma est clair et tout à fait transparent : on n'y retrouve ni globulins, ni débris de ces éléments ; il redevient légèrement louche après le retour des globulins.

Les auteurs ont retrouvé une disparition analogue des globulins au cours de la séro anaphylaxie chez le chien ; il faut signaler qu'au contraire Bieldl et Krauss avaient signalé antérieurement une augmentation de leur nombre dans les mêmes conditions.

Par contre, Pesci confirma les travaux d'Achard en constatant chez le chien, au cours de la séro anaphylaxie une disparition des plaquettes, dont le nombre demeurerait très diminué pendant un temps assez long, environ 24 à 36 heures.

Il est évident que l'hypothèse d'une destruction en masse de ces éléments, hypothèse soutenue par Lowitt, James H. Wirght, Delezenne, ne peut se défendre : jamais en effet on n'a trouvé dans le plasma de débris de ces éléments ; le rapidité de leur retour ne se concilie pas avec l'hypothèse d'une destruction. La simultanéité avec laquelle globulins et leucocytes disparaissent et reparaissent invite à rejeter pour les globulins comme pour les leucocytes l'hypothèse d'une destruction : elle a conduit Achard et Aynaud à rechercher une cause commune aux variations de ces deux éléments.

Bruce avait déjà montré que la leucopénie peptonique s'expliquait par une accumulation visible du microscope, des leucocytes dans les réseaux capillaires, notamment dans le foie. Achard et Aynaud ont découvert une rétention analogue des globulins. Ils ont sacrifié l'animal pendant la phase de rétention des plaquettes, puis ils ont pratiqué la perfusion du foie avec une solution citratée salée : le liquide de lavage contenait de nombreuses plaquettes. Il n'y a donc pas destruction des globulins, mais leur disparition relève d'une rétention de ces éléments.

Pareille rétention est-elle la conséquence de la chute brutale de la tension artérielle ? Cette opinion a été soutenue par Laker. Mais les chutes de pression provoquées à l'aide de la cocaïne et de l'atrophine restent sans action sur les globulins ; d'autre part ces éléments persistent en nombre normal au cours d'une saignée massive, alors que la pression artérielle est très abaissée. Enfin, la gélatine qui au contraire élève la pression artérielle fait aussi disparaître les globulins. Il apparaît donc qu'il n'y a pas de rapport intime entre la chute de la pression artérielle et la rétention des plaquettes, et qu'on ne peut rendre l'une responsable de l'autre.

Achard et Aynaud ont montré que la disparition des plaquettes des capillaires périphériques et des gros troncs artériels et leur accumulation dans les capillaires viscéraux étaient en rapport avec leur agglutination : ils ont même pu, dans certains cas, observer de petits amas de globulins dans le sang périphérique, prélevé dans de bonnes conditions à l'abri du contact des tissus ; ils ont observé ces amas au début du choc, dans la phase précédant immédiatement la disparition complète de ces éléments. Pardi a fait les mêmes constatations.

Eberth et Schimmelbusch ont vu se former sur les parois vasculaires des amas de globulins qui englobaient des leucocytes mais laissaient dans la lumière centrale un passage pour la circulation des globules rouges. Dans ces conditions l'agglutination des plaquettes serait un fait important : elle tiendrait sous sa dépendance la rétention des leucocytes.

La leucopénie périphérique est-elle vraiment la conséquence de l'agglutination dans les vaisseaux viscéraux ? Ou bien le parallélisme des deux courbes, celle des plaquettes et celle des globules blancs, ne résulte-t-il pas d'une cause commune qui tient sous sa dépendance les deux phénomènes ? Problème difficile à résoudre, mais qui amène à en poser un autre : quel est le rôle qui revient à l'agglutination des plaquettes, comme aux modifications des leucocytes dans ce complexe rapide et brutal que constitue l'état de choc.

On sait que Behring avait conclu à un rôle très important joué par les plaquettes dans les phénomènes de choc, et que pour cet auteur les principaux symptômes du choc étaient dus

aux troubles circulatoires résultant de l'agglutination des plaquettes. Pareille opinion apparaît difficile à soutenir. Zunz et Govaerts ont en effet constaté qu'une forte diminution des plaquettes par injection de sérum antiplaquetique, n'empêchait pas l'animal de réagir à une injection anaphylactisante, bien qu'elle semblât en atténuer les effets.

D'ailleurs nous avons déjà vu que l'agglutination des plaquettes n'était pas exclusive des phénomènes de choc : c'est ainsi que l'injection de gélatine détermine l'agglutination des plaquettes sans entraîner aucun phénomène de choc. S'il apparaît que la disparition des plaquettes relève de leur agglutination et de leur rétention dans les capillaires viscéraux, ainsi que l'ont prouvé les travaux d'Achard et d'Aynaud, d'Ebert et de Schimmelbusch ; que la disparition des plaquettes ainsi comprise est fréquente au cours des états de choc, c'est par contre une hypothèse téméraire que de faire de la disparition des plaquettes un signe majeur de l'état de choc.

Cette disparition s'observe au cours d'états qui n'ont rien de commun avec l'état de choc ; elle n'est pas constante au cours du choc ; elle apparaît davantage en rapport avec la nature de la substance injectée qu'avec l'état de choc lui-même et s'observe surtout avec des substances qui, comme la peptone, l'extrait de muscles d'écrevisse, le sérum d'anguille provoquent *in vitro* l'agglutination des globulins. Ces raisons militent pour faire de la disparition des plaquettes une des conséquences de l'état de choc au même titre que les troubles de la coagulation et la leucopénie.

Quant à essayer de comprendre de plus près de telles modifications des plaquettes et à en apprécier la valeur, c'est un problème nouveau dont la difficulté ne le cède en rien aux précédents. Les travaux récents de Roskam sur la physiologie normale et pathologique du globulin, en ont montré toute la complexité. Il apparaît en effet que l'agglutination des globulins à une surface étrangère est absolument indépendante de leur vitalité, et qu'elle est essentiellement déterminée par l'opsonisation de cette surface au contact du plasma ou du sérum. C'est un phénomène surtout plasmatique, dans lequel il faut peut-être faire intervenir la floculation de certaines protéines plasmatiques

adsorbées par les globulins au contact de protéines analogues, sinon identiques, coagulés à la surface des corps opsonisés. En effet, d'après Nolf, l'opsonisation d'un corps étranger consisterait en une floculation à sa surface, de colloïdes plasmatiques coagulables. Cette floculation, cette coagulation, s'étendent par contact à l'atmosphère protéique adsorbée par les plaquettes, diminuent le pouvoir dispersant et déterminent l'accollement des globulins aux surfaces opsonisées, accollement que la floculation au contact même de ces surfaces rendrait plus intime encore. Quoi qu'il en soit, l'agglutination des plaquettes, envisagée de l'angle de la physiologie générale, apparaît secondaire. Les travaux de Roskam que nous venons de rappeler, ceux de Delcourt Bernard, permettent de ne pas considérer comme importante la fonction antixénique des plaquettes et même de la mettre en doute, bien que l'importance et l'existence de cette fonction aient été soutenues par un certain nombre d'auteurs : Carroll Bull, Govaerts, Gruler et Futaki. Il paraît difficile, dans ces conditions, d'attribuer à l'agglutination des plaquettes un rôle important dans la défense de l'organisme et dans l'immunité, comme dans la genèse de l'état de choc.

Au contraire puisque cette agglutination est un phénomène passif, de nature extrinsèque, humorale et dépendant de phénomènes d'adsorption plasmatiche, sa constatation n'a pas lieu de nous étonner outre mesure au cours de l'état de choc où le bouleversement du milieu humoral est au premier plan, et elle apparaît comme une conséquence de l'état de choc qu'elle ne peut évidemment expliquer.

MODIFICATIONS DES GLOBULES

I. — Rappel historique. :

Plus encore que les troubles de la coagulation et les modifications des globulins, les modifications des globules rouges et surtout des globules blancs, dans leur nombre et leur répartition, ont attiré l'attention des expérimentateurs. Leur existence et surtout leur interprétation sont encore l'objet de contradictions.

C'est ainsi que les variations du taux de l'hémoglobine et du chiffre des globules rouges ont été diversement décrites. Nolf constate, au cours du choc peptonique, une augmentation de la concentration du sang en hémoglobine, dans la majorité de ses expériences. Heindenhain, Lahousse et Grandis aboutissent aux mêmes conclusions dans leurs travaux sur le choc peptonique. Plus récemment De Waele constate une hyperglobulie au cours du choc peptonique du chien.

De même Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, Brodin et Ch. Richet fils, constatent l'existence d'hyperglobulie dans les chocs peptonique et séro-anaphylactique du chien. Les auteurs supposent que la vaso-dilatation habituelle au choc facilite l'exsudation du plasma dans les tissus. Dale et Laidlaw enfin affirment établir la réalité de cette exsudation du plasma hors des capillaires dilatés, dans leurs travaux sur le choc histaminique du chat.

Par contre, Lumière constate une hypoglobulie importante au cours du choc anaphylactique du cobaye et elle lui paraît en rapport avec une pénétration des liquides humoraux des tissus dans les vaisseaux.

Les variations du chiffre des globules blancs ont moins prêté à discussion : elles sont solidement établies, depuis déjà long-

temps, et c'est seulement leur valeur séméiologique qui est mise en doute. Nolf, Biedl et Kraus, ont insisté sur la leucopénie au cours du choc peptonique et séro-anaphylactique. Achard et Feuillié l'ont signalée au cours de l'hémoglobinurie paroxysmique, mentionnant en outre l'inversion de la formule leucocytaire. Widal et ses élèves l'ont retrouvée dans une série d'états de choc cliniques qu'ils rattachent à l'anaphylaxie ; ils font de la leucopénie un des éléments de la crise colloïdoclasique. Plus récemment enfin, Brodin et Ch. Richet fils, Korkowski et Zakrzewski, Kmietowicz et Koskowski la constatent au cours de chocs expérimentaux, peptonique et anaphylactique. Brodin et Ch. Richet fils constatent au cours du choc anaphylactique du chien, la présence de nombreux globules rouges nucléés, ainsi que l'inversion de la formule leucocytaire et font de ces deux signes un moyen de différenciation des chocs peptonique et anaphylactique.

La question de l'éosinophilie a été également discutée et Schiff considère l'éosinophilie sanguine comme constante au cours des états de choc.

II. — Technique expérimentale.

Nos recherches ont porté sur le dosage de l'hémoglobine, sur le chiffre des globules rouges et des globules blancs, sur la formule leucocytaire et la recherche des hématies nucléés.

Nous nous sommes servis de l'hémoglobininètre de Govaerts.

Nous avons pratiqué les numérations de la façon suivante : 0 cmc de sang dilué dans 99 cmc. 5 du liquide de Marciano ; les globules rouges et blancs ont été comptés en même temps à l'aide de l'hématimètre de Thoma Zeiss.

Les frottis de sang furent colorés suivant la méthode de May Grunwald Giemsa

Les prélèvements de sang furent faits le plus souvent à l'artère fémorale, à des moments différents qui sont notés sur les tableaux ci-joints. Dans certains cas, ces prélèvements ont été faits au lobule de l'oreille, soit quand nous opérions le lendemain

CHOC ANAPHYLACTIQUE

Dosage hémoglobine	Avant injection	A la fin	3 minutes	45 minutes	30 minutes	4 heures
Chiens n° 15	100 %		100 %			
— n° 16	100 %		95 %			
— n° 17	95 %		90 %	90 %		
<i>Numération globules rouges :</i>						
Chiens n° 15	6.450.000	6.350.000	6.255.000			
— n° 16	4.985.000	4.940.000	4.520.000			
— n° 17	5.275.000	5.270.000	5.015.000	4.750.000	5.035.000	5.245.000
<i>Numération globules blancs :</i>						
Sang art. fémorale 15	9.200	9.200	8.450			
— 16	8.500	8.450	8.525			
— 17	7.245	7.220	7.030	6.945	6.925	7.350
Sang périphérique 15	9.275		4.250	4.450	6.995	
— 16	8.450		3.575	5.695	5.842	
— 17	7.325		3.450	3.345	4.235	

CHOC ANAPHYLACTIQUE (Suite).

Formule leucocytaire (Prélèvement : 15 minutes après le choc).

	Chien n° 43		Chien n° 46		Chien n° 47	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Polynucléaires neutrophiles à noyau segmenté ..	68	22	71	53	75	49
Polynucléaires neutrophiles à noyau bacillaire....	6	5	2	1	1	2
Polynucléaires neutrophiles formes jeunes	1	0	0	1	2	0
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1	0	0	2
Polynucléaires basophiles	0	0	0	0	1	1
Lymphocytes	23	72	18	35	20	42
Monucléaires.....	2	1	6	8	1	2
Formes de transition.....	0	0	2	0	0	2
Globules rouges nucléés	0	0	0	0	0	0

CHOC CASEINIQUE

(CHIEN N° 27).

	Avant l'injection	A la fin de l'injection	5 minutes	15 minutes	30 minutes	1 heure
Dosage hémoglobine	100 %	—	95 %	95 %	—	—
Numération globules rouges	7.450.000	7.450.000	7.125.000	7.120.000	7.500.000	7.530.000

Numération globules blancs :

- a) Sang artère fémorale
- b) Sang périphérique

a) Sang artère fémorale	11.500	11.500	10.900	10.250	11.600	12.450
b) Sang périphérique	11.230	—	6.485	6.975	9.545	—

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles à noyau segmenté	77	60
Polynucléaires neutrophiles à noyau bacillaire	3	2
Polynucléaires éosinophiles	0	1
Polynucléaires basophiles	1	0
Lymphocytes	15	34
Mononucléaires	4	2
Formes de transition	0	1
Globules rouges nucléés	0	0

Dosage de l'hémoglobine :

	Avant l'injection	A la fin de l'injection	5' après	45 minutes	30 minutes	1 heure
Chiens n° 2	90 %		85 %	85 %		
Chiens n° 6	80 %		75 %	70 %		
Chiens n° 7	95 %		95 %	95 %		
<i>Numération des globules rouges :</i>						
Chiens n° 2	6.300.000	6.200.000	6.200.000	5.975.000	6.100.000	6.400.000
Chiens n° 6	5.240.000	5.240.000	5.100.000	4.725.000	5.200.000	5.200.000
Chiens n° 7	5.750.000	5.700.000	5.620.000	5.550.000	5.550.000	5.800.000

Numération des globules blancs :

	Chiens nos	Avant l'injection	A la fin de l'injection	5 minutes	45 minutes	30 minutes	1 heure	2 heures
Sang artère fémorale	2	9.000	9.100	7.800	7.580	9.450	10.200	
—	6	12.250	12.200	10.950	10.025	10.845		14.240
—	7	8.500	8.450	8.050	6.225	8.350		8.400
Sang périphérique	2	9.420		5.450	3.950	4.200		
—	6	12.050		9.480	6.480	8.750		
—	7	8.450		4.230	3.975	7.895		

Formule leucocytaire (Prélèvement 15 minutes après le début du choc).

	Chien n° 2		Chien n° 6		Chien n° 7	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Polynucléaires neutrophiles à noyau segmenté	75	44	72	32	68	26
Polynucléaires neutrophiles à noyau bacillaire	2	2	7	3	4	1
Polynucléaires neutrophiles, formes jeunes	0	3	0	0	0	2
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1	1	1	2
Polynucléaires basophiles	0	1	0	0	0	0
Lymphocytes	17	42	19	60	16	62
Monocéaires	5	6	1	3	10	6
Formes de transition	1	2	0	0	0	1
Globules rouges nucléés	0	0	0	1	0	0

du choc, soit quand nous voulions rechercher des variations régionales possibles dans les chiffres.

Il va sans dire que les animaux qui ont servi à ces numérations n'ont pas subi d'autres prélèvements de sang, du moins pas avant que les prélèvements pour numérations globulaires aient été effectués.

III. — Résultats des numérations.

1^o *Taux de l'hémoglobine et chiffre des globules rouges.*

Qu'il s'agisse de choc peptonique, caséinique ou anaphylactique, l'hypoglobulie est constante, et les différents résultats se superposent. C'est une hypoglobulie discrète, mais incontestable puisqu'elle est retrouvée aux divers examens : elle varie de 200.000 à 500.000 globules rouges.

Elle semble commencer dès la fin de l'injection : mais elle ne devient nette qu'après cinq minutes. Il faut se demander d'ailleurs si l'hypoglobulie insignifiante constatée à la fin de l'injection n'est pas seulement en rapport avec la dilution sanguine provoquée par l'introduction dans les veines d'une certaine quantité de liquide. Il convient pourtant d'ajouter que nous avons pris soin de réduire au minimum dans tous les cas la quantité de liquide injecté, précisément pour éviter une telle cause d'erreur (20 à 40 cmc.).

L'hypoglobulie est donc nette à la cinquième minute, elle augmente jusqu'à la quinzième minute.

Transitoire, elle rétrocede dès la trentième minute, laissant place dans quelques cas à une légère augmentation par rapport au chiffre antérieur.

Le dosage de l'hémoglobine témoigne d'une légère diminution, évidemment liée à l'hypoglobulie.

2^o *Chiffre des globules blancs.*

La leucopénie est évidente au cours des trois chocs, et elle revêt partout un aspect analogue. Peut-être apparaît-elle moins

importante au cours du choc caséinique, mais les modifications des globules blancs au cours de ce choc, n'ayant été étudiées que chez un seul animal, il est impossible d'en tirer des conclusions.

La leucopénie suit le même rythme que l'hypoglobulie, elle devient franche dès la 5^e minute, elle augmente jusqu'à la 15^e minute, plus rarement jusqu'à la 30^e minute, puis rétro-cède.

Mais l'abaissement du chiffre des globules blancs est proportionnellement beaucoup plus accusé que celui des globules rouges ; les chiffres de 3.000 à 4.000 globules blancs sont loin d'être exceptionnels.

Les tableaux ci-joints nous montrent encore que la leucopénie est beaucoup plus accentuée au niveau des capillaires du lobule de l'oreille qu'au niveau de l'artère fémorale.

Signalons enfin la fréquence de l'hyperleucocytose le lendemain du choc : nous hésitons sur la valeur à lui attribuer ; il est possible en effet que, malgré les précautions d'asepsie prises, elle ne soit que le témoin d'une infection locale consécutive aux interventions qu'ont nécessitées les expérimentations.

3^o *Formule leucocytaire.*

La même concordance des résultats s'observe dans l'étude de la formule leucocytaire : l'inversion, plus ou moins accentuée suivant les cas, est toujours nette. C'est au cours du choc caséinique qu'elle apparaît moins importante mais là encore son évidence ne peut être contestée.

Dans aucun cas, nous n'avons constaté d'augmentation du chiffre des polynucléaires jeunes ou à noyau bacillaire.

Le chiffre des éosinophiles reste lui aussi sensiblement égal avant et après le choc.

4^o *Globules rouges nucléés.*

Sur toutes les lames examinées, nous avons trouvé un globule rouge nucléé.

IV. — Commentaires.

Le point qui a particulièrement retenu notre attention c'est l'hypoglobulie : elle n'est pas très élevée, mais son existence nous semble incontestable.

Il est certain qu'elle est trop peu accentuée pour constituer un critérium intéressant et pratique de l'état de choc, et que considérée sous cet angle, elle est loin d'avoir la valeur de la leucopénie. Pourtant son intérêt dogmatique apparaît de premier plan : cette hypoglobulie rapide ne peut être que la conséquence d'une dilution du sang.

Nous avons dit tantôt que Dale et Laidlaw admettaient le passage du plasma dans les tissus à travers les capillaires dilatés, pendant l'état de choc. L'hypothèse contraire, de la pénétration, dans les vaisseaux des liquides humoraux des tissus n'est-elle pas mieux en harmonie avec les faits ?

Nous savons quels sont les phénomènes vasculo-sanguins essentiels de l'état du choc : vaso-dilatation et chute brutale de la tension, intimement liées l'une à l'autre. Ces deux perturbations ne retentissent-elles pas sur la composition du sang ? N'est-il pas logique d'admettre, avec Lumière, que « à la suite de la vaso-dilatation viscérale, le volume de la masse sauguine étant devenu trop petit pour remplir l'arbre circulatoire dilaté, l'organisme doit réagir pour compenser la perte de tension qui en résulte », et qu'ainsi se réalise une dilution du sang par endosmose ?

Essayons même de préciser davantage. Nous connaissons dans ses grandes lignes, le mécanisme régulateur de la composition du sang (Achard), nous savons que le « système lacunaire concourt à régler la masse du sang et par là la pression hydraulique, la concentration moléculaire, c'est-à-dire la pression osmotique du sang et aussi la composition saline et la teneur en cristalloïdes » (Achard). Nous savons que toute chute de pression hydrostatique au-dessous de la pression osmotique des protéines provoque l'afflux du liquide interstitiel et la dilution du sang (F. H. Scott).

N'est ce pas ce qui se produit dans l'état du choc ? L'hypotension brutale amène la pression capillaire à un chiffre inférieur à la pression osmotique des protéines et une résorption du liquide interstitiel se produit, c'est-à-dire une dilution du sang.

D'ailleurs, nous trouverons plus loin, en étudiant l'indice réfractométrique et l'équilibre protéinique, la confirmation de l'état de dilution du sang au cours des états de choc.

* * *

Nous retrouvons dans nos expériences la même leucopénie importante signalée par tous les expérimentateurs, et si frappante qu'elle a souvent été considérée comme un critérium intéressant de l'état de choc.

Il paraît difficile, au premier abord, d'invoquer pour cette leucopénie importante, hors de proportion avec l'hypoglobulie, le même mécanisme que pour l'hypoglobulie, celui de la dilution sanguine, et l'intervention d'un autre facteur est évidente.

Où sont passés les leucocytes ainsi disparus ? Il est évident que leur disparition rapide ne peut correspondre à une destruction, opinion qui a été soutenue par Wright, Delezenne, Lowit, Athanasiu et Carvallo. « S'ils étaient détruits, on retrouverait leurs cadavres cellulaires soit dans le torrent circulatoire, soit en des points déterminés de l'organisme ». S'ils étaient détruits, la leucopénie serait moins transitoire qu'elle ne l'est, et surtout on verrait apparaître quantité de formes jeunes. Or, nous n'avons jamais trouvé de formes jeunes de leucocytes dans nos expériences. Koskowski et Zakrzewski en ont constatées, mais à un taux si minime qu'on ne peut y attacher de valeur réelle.

En réalité la leucopénie n'est qu'apparente ; il y a uniquement inégalité de répartition des leucocytes. Biedl et Kraus nous ont appris que le nombre des leucocytes en circulation dans les capillaires périphériques subit une hausse considérable, et que dans le même temps on constate une hyperleucocytose compensatrice dans les capillaires du poumon. Kmietowicz et Koskowski ont constaté qu'au cours de l'état de choc le poumon est l'un des organes où l'arrêt des leucocytes est le plus grand ; la

quantité des leucocytes diminue considérablement dans le cœur gauche par rapport au cœur droit.

Suivant Bruce, la leucopénie s'expliquerait par une accumulation, visible au microscope, des leucocytes dans les réseaux capillaires, en particulier dans les réseaux capillaires du foie. Achard et Aynaud font les mêmes constatations, et avec Eberth et Schimmelbusch, ils rapprochent d'une part la leucopénie périphérique de la disparition périphérique des globulins, d'autre part l'agglutination des globulins dans les capillaires viscéraux de la rétention des leucocytes dans les mêmes capillaires.

Lumière observe encore une leucopénie beaucoup plus rapide et plus marquée dans les capillaires périphériques que dans le sang du cœur. Les numérations que nous avons établies comparativement sur le sang de l'artère fémorale et sur le sang des capillaires du lobule de l'oreille confirment l'ensemble de ces données.

Mais pourquoi cette inégalité des répartitions ? Pour Lumière, c'est essentiellement une question mécanique : il s'agit de troubles dans l'entraînement des cellules dus aux vitesses variables du courant sanguin ; les leucocytes, plus volumineux que les hématies ne progressent que difficilement dans les capillaires cutanés où la vitesse de circulation est très réduite.

On sait en effet combien les conditions mécaniques influent sur le chiffre des leucocytes, c'est ainsi qu'à l'état normal ce chiffre varie de 50 % suivant que le prélèvement du sang au doigt est fait sur le sujet debout ou couché.

Aussi peut-on admettre, avec Lumière, que le rôle d'un tel facteur est indiscutable au cours des états de choc, où les conditions circulatoires normales sont fortement troublées. Ce facteur mécanique est lui-même sous la dépendance d'actions nerveuses : c'est en effet une notion actuellement classique que le rôle du système nerveux dans la répartition des leucocytes.

Il y a déjà un certain nombre d'années que Camus et Pagniez ont montré que l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique réalisait de la leucopénie associée à une chute brutale de la tension artérielle et ces deux auteurs n'ont pas manqué

d'assimiler pareil effet à celui d'une injection de peptone. Decastello et Czinner avaient également constaté que l'excitation du pneumogastrique comme celle du nerf de Cyon produisait une diminution du nombre des globules blancs. Le rôle du système nerveux sur le chiffre leucocytaire avait été aussi entrevu par Winogradow qui l'avait d'ailleurs considéré avec un certain étonnement, frappé par cette action du système nerveux sur des éléments avec lesquels il n'a aucun lien apparent et qui sont les plus mobiles et en apparence les plus indépendants de l'organisme.

Mais l'origine nerveuse de cette leucopénie, son caractère de leucopénie périphérique qui relève d'une inégalité de répartition et non pas d'une diminution réelle du chiffre de ces éléments, ont été surtout étudiés récemment par Tinel.

Tinel montre que le simple réflexe oculo-cardiaque crée un bouleversement de l'équilibre leucocytaire et une leucopénie périphérique réalisant pendant quelques instants une véritable formule de choc. Le refroidissement de la main aboutit aux mêmes effets. Toute vaso-constriction se traduit par une leucopénie relative, qui, portant surtout sur les polynucléaires, réalise par conséquence une tendance à l'inversion de la formule leucocytaire.

Tinel insiste encore sur l'influence des phénomènes vasomoteurs dans la leucopénie. Cette influence est dans tous les cas considérable, qu'on admette avec Lumière un simple arrêt des éléments du sang gênés dans leur progression par la diminution du calibre des vaisseaux contractés, ou qu'on admette avec Achard, Eberth et Schimmelbusch un processus plus compliqué comme la margination des leucocytes et leur accollement aux parois vasculaires, ou encore avec Jolly, Bruce, Kmietowicz et Koskowski la rétention des leucocytes dans les organes profonds.

Tinel, Garrelon et Santenoise montrent encore qu'on peut obtenir des variations leucocytaires brusques par des actions nerveuses directes et que dans ces manifestations l'action du pneumogastrique est prépondérante.

Bernier retrouve, après Tinel, la leucopénie périphérique en déclanchant le réflexe oculo-cardiaque. Arloing et Langeron

obtiennent des leucopénies brusques par l'injection de substances très diverses, et montrent que ces effets sont supprimés par la double section du pneumogastrique.

Cette série de travaux, outre qu'ils jettent une lumière nouvelle sur le mécanisme du choc — et c'est un point sur lequel nous reviendrons — nous expliquent la constatation de la leucopénie et les caractères de cette leucopénie au cours du choc.

L'une des caractéristiques essentielles de cet état, c'est un trouble, un déséquilibre brutal du système vago-sympathique, déséquilibre qui conditionne la vaso-dilatation et la chute brutale de la pression artérielle et qui, par surcroît, rend compte des inégalités de répartition des leucocytes.

* * *

Ces considérations nous amènent à juger la valeur de la leucopénie comme critérium de l'état de choc. Il est certain que la leucopénie n'est nullement pathognomonique de l'état de choc et qu'elle n'a pas non plus la valeur de la chute brutale de la pression artérielle, comme critérium de cet état. Elle ne va pas forcément de pair avec les autres éléments de la crise hémoclasique (Arloing et Langeron). Elle ne figure que comme témoin du déséquilibre vago-sympathique au cours de l'état de choc. Mais puisque le déséquilibre vago-sympathique est constant au cours de l'état de choc, elle garde tout de même sa valeur, associée aux autres tests. Et il paraît exagéré de lui refuser toute importance (Delbecq).

Elle offre de la valeur, associée aux autres signes, tout comme les troubles de la coagulation et encore semble-t-elle moins irrégulière que ces dernières. D'ailleurs elle paraît plus intimement associée à l'état de choc que les troubles de la coagulation : ces derniers dépendent beaucoup plus de la nature de la substance injectée et de la violence du choc lui-même, la leucopénie est au contraire liée directement au déséquilibre vago-sympathique qui est un élément essentiel de l'état de choc, et malgré sa banalité relative, elle garde une certaine valeur, associée aux autres signes.

* * *

Nous avons aussi, au cours de nos trois chocs, nettement vérifié l'inversion de la formule leucocytaire. C'est un phénomène qui relève évidemment du même mécanisme que la leucopénie ; pour des raisons de dimensions, de formes et de densités différentes, les polynucléaires sont plus facilement « retenus » que les lymphocytes et l'inégalité des répartitions joue surtout en leur faveur.

Un autre facteur y associe peut être son action. On sait que la dilution du sang se fait en partie aux dépens de la lymphe : d'après Sacerdotti, la lymphe exercerait une influence sur la proportion des éléments figurés du sang en provoquant de la lymphocytose.

* * *

Reste la question de l'éosinophilie sanguine considérée comme critère des états de choc : dans nos recherches, aussi bien lors du choc anaphylactique que des chocs caséinique et peptonique, le taux des éosinophiles du sang n'a jamais augmenté.

Le fait mérite d'être signalé puisque l'éosinophilie, quelquefois importante, a été constatée au cours d'affections souvent considérées comme de nature anaphylactique, telles que l'asthme (Bezançon et de Jong), le rhume des foins, le coryza spasmodique (Valléry-Radot, Blamoutier, Claude et Paul Giroud).

Ces constatations ont même amené certains auteurs à considérer l'éosinophilie sanguine comme un test important de l'état de choc : telle est l'opinion de Schiff, telles sont les conclusions de Schlecht et Schwenker : en faisant au cobaye des injections répétées de sérum d'une autre espèce animale, ils réalisent de l'éosinophilie sanguine ; chez l'animal ainsi préparé et chez lequel existait déjà de l'hyper-éosinophilie, ils déterminent par une nouvelle injection de sérum un choc anaphylactique et voient apparaître de l'éosinophilie sanguine plus considérable

encore, et de l'éosinophilie locale, éosinophilie locale qui prédomine au niveau des bronches de moyen calibre et des bronchioles. Les éosinophiles forment à ce niveau un véritable rempart s'étendant jusque dans la muqueuse et avoisinant la lumière des bronches ; le tissu alvéolaire lui-même est gorgé d'éosinophiles. Bezançon et Etienne Bernard font la critique de ces expériences encore uniques en rappelant deux causes d'erreur importantes : le sang du cobaye est souvent parasité et peut, de ce seul fait, s'enrichir en éosinophiles ; l'existence de pseudo-éosinophiles est une seconde cause d'erreur qu'il ne faut pas négliger.

D'autres auteurs encore estiment que leucopénie et éosinophilie sont intimement associées au cours des états de choc, et qu'elles relèvent l'une et l'autre d'un réflexe du pneumogastrique : telle est l'opinion de Eppinger et Hess, Giovanni Bertelli, Von Neusser.

On ne peut manquer d'opposer à cette opinion un certain nombre d'expériences : Bezançon et Moreau ont constaté que le chiffre des éosinophiles du sang n'était nullement modifié au cours de l'anaphylaxie du cobaye. Weinberg et Séguin aboutissent aux mêmes conclusions. Pierre Croizat, en étudiant les lésions anatomo-pathologiques viscérales au cours d'états protéo-anaphylactiques provoqués expérimentalement, ne constate qu'exceptionnellement l'infiltration des pédicules bronchiques par les éosinophiles ; les capillaires pulmonaires sont souvent surdilatés, on peut y observer un afflux de polynucléaires mais sans prédominance d'éosinophiles. Ajoutons que ces recherches de Croizat ont été menées sur le lapin, alors que les recherches analogues, et de conclusions inverses, de Schlecht et Schwenker avaient été menées sur le cobaye.

Valléry-Radot, en établissant la formule leucocytaire au cours d'un certain nombre d'états de choc observés en pathologie humaine, déclare que l'éosinophilie est inconstante et conclut qu'on ne peut lui attribuer la moindre valeur.

Nos recherches ne font que confirmer une telle opinion : l'éosinophilie est inconstante au cours des états de choc. On peut non seulement conclure, avec Bezançon et Etienne Bernard, que l'éosinophile n'est pas la cellule de l'anaphylaxie ; on

peut encore ajouter qu'il n'est pas davantage spécifique de l'état de choc. L'éosinophilie apparaît comme une réaction de l'organisme à l'égard de certaines modalités agressives, réaction qui vient soit de la moelle osseuse, soit du tissu conjonctif. Les états variés au cours desquels elle peut s'observer (parasitoses diverses, surtout intestinales : kystes hydatiques, eczémas aigus, maladie de Hodgkin, asthme, etc...) empêchent de lui attribuer un caractère de spécificité étiologique et rendent difficile une interprétation exacte de sa valeur. En tout cas elle n'apparaît pas comme caractéristique de l'état de choc protéique ou anaphylactique.

MODIFICATIONS DU TAUX DES PROTÉINES ET DE L'AZOTE NON PROTÉIQUE

I. — Rappel historique.

Les modifications du taux des albumines du sérum ont déjà été étudiées au cours des états de choc. La méthode réfractométrique qui permet d'apprécier rapidement la quantité d'albumine contenue dans le sérum à l'aide d'une goutte de ce sérum et qui est évidemment d'une application pratique très facile, a été la seule employée jusqu'à présent.

Les variations brusques de l'indice réfractométrique du sérum furent décrites pour la première fois par Widai, Abrami, Brissaud et Joltrain, au cours des crises hémoclasiques ; et ces auteurs concluent à l'abaissement fréquent de cet indice. Cet abaissement fut confirmé dans la suite par d'autres travaux : Lumière l'a retrouvée au cours du choc anaphylactique du cobaye : Kmietowicz et Koskowski l'ont retrouvé dans le choc peptonique du chien. Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, Brodin et Ch. Richet fils l'ont constaté au cours des chocs peptonique et anaphylactique.

Il faut pourtant savoir que « la réfractométrie, méthode commode et rapide, ne peut prétendre qu'à une approximation grossière. En effet elle mesure l'ensemble des particules d'une solution et selon les proportions réciproques et la nature physico-chimique de ces particules, le chiffre d'albumine calculé par réfractométrie, s'écarte plus ou moins du chiffre réel. Dans certains cas, les divergences peuvent être considérables. C'est ce qui s'est produit avec les sérums riches en lipides où le chiffre des protéines calculé par réfractométrie excède de 30 %, et même davantage, le chiffre fourni par les méthodes exactes » (Grigaut, Boutroux, Codounis).

C'est pourquoi la pesée des albumines, malgré la lenteur de l'opération, nous a paru préférable. Elle permet de doser séparément sérine et globuline et d'apprécier ainsi l'état de l'équilibre protéinique du sérum.

Les modifications de l'équilibre protéinique sont en effet à l'ordre du jour. La découverte de la néphrose lipoidique a attiré sur ces modifications l'attention de très nombreux auteurs français et allemands ; et leur étude se poursuit à l'heure actuelle dans les différents états pathologiques : infections aiguës affections rénales, cardiaques ou hépatiques, cancers, troubles endocrinien, tuberculose pulmonaire. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier l'état de cet équilibre au cours des états de choc.

Il est d'ailleurs logique de rechercher une modification du taux des protéines : non seulement ces dernières constituent un des éléments les plus importants du sérum, mais encore on sait que l'origine du choc est liée pour certains auteurs à des modifications des matières protéiques ou du moins de quelques-unes d'entre elles (rupture de l'équilibre colloïdal de Widal, floculations des colloïdes de Lumière).

Nous avons enfin complété ces dosages par celui de l'azote non protéique.

Nous avons aussi mesuré l'indice réfractométrique du sérum afin de comparer ses résultats avec ceux qui sont fournis par la pesée des albumines.

II. — Technique expérimentale.

La technique que nous avons suivie a nécessité plusieurs dosages.

Dosage de l'azote total suivant la méthode de Pregl.

Dosage de la sérine selon la méthode de Howe.

Dosage de l'azote non protéique fait après élimination des protéines totales par l'acide trichloracétique, suivant la méthode de Pregl.

On obtient le taux de la sérine en multipliant le chiffre d'azote

du 2^e dosage par le coefficient : 6,5 (déduction faite de l'azote non protéique).

Pour déterminer la globuline, on prend la différence entre le chiffre d'azote total fourni par le 1^{er} dosage et celui de la sérine, fourni par le 2^e dosage et on multiplie par le coefficient 6,95 de Piettre et Viala.

Ces recherches ont été effectuées sur le sérum, obtenu par centrifugation suivant immédiatement le prélèvement.

Les prélèvements ont été faits, autant que possible, avant le choc, cinq minutes et quinze minutes après le début du choc ; seule la nécessité de restreindre la saignée chez certains animaux, dont le sang servait à d'autres dosages, nous a obligé dans certains cas à supprimer soit le dosage des protéines avant le choc, soit le dosage des protéines 15 minutes après le choc.

III. — Résultats des dosages.

Les tableaux ci-joints donnent les détails des différents dosages : la première conclusion qui s'en dégage c'est que les résultats se superposent sensiblement pour les trois chocs, et les mêmes modifications s'observent pour chacun d'eux.

L'hypoprotéïnémie apparaît évidente, quoique discrète. Alors que le chiffre normal des protéines totales chez le chien oscille entre 69 et 73 grammes pour mille, nous observons, cinq minutes après le début du choc, un abaissement qui varie entre 4 et 9 grammes pour mille. Cet abaissement se fait aux dépens de la sérine et de la globuline : pourtant il apparaît plus marqué pour la sérine sans que ce soit une règle constante. En effet un léger abaissement du quotient albumineux apparaît fréquent, sans être pourtant retrouvé dans tous les dosages.

L'hypoprotéïnémie ainsi constatée concorde avec l'abaissement de l'indice réfractométrique, que nous avons pris soin de vérifier. Mais la concordance n'est qu'approximative. L'abaissement de l'indice réfractométrique réalise des écarts plus grands que ceux qui sont donnés par le dosage des protéines.

CHOC PEPTONIQUE

Equilibre protéinique ; azote non protéique ; indice réfractométrique.

Moments des prélèvements	Protéines totales	Sérine	Globuline	Quotient	Indice réfracto- métrique	Azote non protéique
CHIEN N° 9 :						
Avant le choc	70,26	37,92	32,34	1,14	76,3	0,28
5 minutes après le choc.	66,27	36,74	29,53	1,24	57,8	0,52
15 minutes après le choc.	65,72	35,45	30,27	1,17	57	0,36
30 minutes après le choc.						0,28
CHIEN N° 10 :						
Avant le choc	72,84	38,96	33,88	1,14	80,6	0,22
5 minutes après le choc.	59,40	30,45	29,05	1,05	54,7	0,24
15 minutes après le choc.						
30 minutes après le choc.						
CHIEN N° 12 :						
Avant le choc	69,75	36,64	33,11	1,10	74,5	0,31
5 minutes après le choc.	65,36	35,62	30,74	1,16	62,7	0,62
15 minutes après le choc.						0,35
30 minutes après le choc.						0,28

CHOC SÉRO-ANAPHYLACTIQUE

Equilibre protéinique ; azote non protéique ; indice réfractométrique.

	Protéines totales	Sérine	Globuline	Quotient	Indice réfracto- métrique	Azote non protéique
CHIEN N° 22 :						
Avant le choc	71,79	40,01	35,20	1,11	76,4	0,24
5 minutes après le choc.	62,24	31,82	30,42	1,04	57,5	0,59
15 minutes après le choc.	64,35	32,24	32,11	1,004	58,2	0,59
30 minutes après le choc.						
CHIEN N° 23 :						
Avant le choc	72,25	39,75	32,50	1,25	81,4	0,19
5 minutes après le choc.	64,80	36,50	28,30	1,28	61,7	0,65
CHIEN N° 24 :						
Avant le choc	69,25	38,95	30,30	1,28	76,50	0,23
5 minutes après le choc.	63,85	34,62	29,23	1,19	57,60	0,54

CHOC CASÉINIQUE

Equilibre protéinique ; azote non protéique ; indice réfractométrique.

	Protéines totales	Sérine	Globuline	Quotient	Indice réfracto- métrique	Azote non protéique
CHIEN N° 29 :						
Avant le choc	75,80	40,50	30,30	1,11	81,6	0,27
5 minutes après le choc.	69,45	38,70	30,75	1,25	68,4	0,57
CHIEN N° 30 :						
Avant le choc					75,7	
5 minutes après le choc.	61,25	32,64	28,61	1,14	56,9	0,65

L'imperfection de la méthode en est certainement une des causes. Les modifications du taux des lipides, que nous étudierons plus loin, constituent un autre facteur dont le rôle doit entrer en ligne de compte dans l'explication de tels écarts.

Enfin nous avons observé une augmentation constante et importante de l'azote non protéique, dont le chiffre est le plus souvent doublé, et qui dans un cas a été triplé (Chien n° 23). Cette augmentation est transitoire : elle tend déjà à diminuer 15 minutes après le choc, et le retour à la normale est effectué en 30 minutes.

IV. — Commentaires.

Deux particularités nous semblent mériter une attention particulière dans les résultats de ces dosages : l'hypoprotéïnémie et l'augmentation de l'azote non protéique.

Cette hypoprotéïnémie, en concordance avec l'abaissement de l'indice réfractométrique, confirme l'existence de la dilution sanguine au cours des états de choc et va de pair avec l'hypoglobulie. Nous avons déjà admis que l'hypotension brutale amenant la pression capillaire à un chiffre inférieur à la pression osmotique des protéines, déclenchait une résorption du liquide interstitiel, c'est-à-dire une dilution du sang : en effet, les albumines adialysables ne peuvent prendre part à cet afflux, et la teneur du sang en albumine s'abaisse. Ces phénomènes osmotiques s'effectuent suivant les lois mêmes qui règlent les échanges entre le système vasculaire et le système lacunaire, et où interviennent la pression capillaire, la concentration moléculaire des cristalloïdes, et surtout la pression osmotique des protéines qui se comportent essentiellement comme des colloïdes porteurs d'électrolytes (Equilibre de Donnan).

L'hypoglobulie était la première conséquence étudiée par nous de cette dilution sanguine ; l'hypoprotéïnémie constatée ne fait que confirmer sa réalité. D'ailleurs, hypoglobulie et hypoprotéïnémie vont de pair et se font dans des proportions parallèles. Le chiffre des globules rouges s'abaisse de 200.000 à 500.000 : l'hypoglobulie oscille donc entre $1/10^e$ et $1/20^e$. Le

chiffre des protéines s'abaisse de 4 à 9 grammes : l'hypoprotéinémie oscille donc entre $1/8^e$ et $1/17^e$. La similitude approximative de ces deux fractions prouve surabondamment l'origine commune des deux phénomènes. On peut d'ailleurs conclure de ces chiffres que la proportion de liquide humoral qui passe dans la circulation représente environ 5 à 10 % du volume du sang.

La résorption de liquide interstitiel dans le système circulatoire s'observe chaque fois que la pression hydrostatique est inférieure à la pression osmotique des protéines. Il en va ainsi à la suite d'une saignée. Et les modifications sanguines alors observées se rapprochent de celles que nous observons au cours de l'état de choc : même résorption de liquide extravasé, même dilution sanguine, même abaissement de l'indice réfractométrique (E. Bernard). Lumière n'a pas manqué d'être frappé par ces similitudes et il rapproche de très près les modifications sanguines observées à la suite d'une saignée et au cours d'un état de choc ; il retrouve même dans ses expériences consécutives aux saignées un certain degré de leucopénie et de l'inversion leucocytaire comme au cours d'un état de choc.

Il serait pourtant exagéré de pousser trop loin l'analogie entre les deux états. Les phénomènes de résorption interstitielle et de dilution sanguine sont beaucoup plus importants et plus prolongés à la suite d'une saignée, puisque leur but et leurs conséquences sont de rétablir le volume de la masse sanguine diminué par la saignée. Ils paraissent même réaliser les modifications sanguines les plus importantes, sinon les seules, consécutives aux saignées. Et on sait que c'est seulement d'une manière très accessoire, et après une saignée très abondante, qu'on observe quelques modifications physico-chimiques du sérum.

Au contraire, n'est-il pas logique de se demander si l'état de choc, avec sa brutalité et son intensité, ne retentit pas plus profondément et plus intimement sur l'état physico-chimique du sang, et s'il ne laisse pas d'autres traces de son action qu'une simple dilution sanguine transitoire ? Qui vient nous dire d'ailleurs que l'hypoprotéinémie relève seulement de la dilution sanguine et qu'elle ne dépend pas pour une part légère d'une transformation, voire même d'une floculation de certaines protéines ? Si nous avons observé un parallélisme entre l'hypoglo-

bulie et l'hypoprotéinémie, nous avons aussi noté que ce parallélisme n'était qu'approximatif. L'hypoprotéinémie ne va pas tout à fait de pair avec l'hypoglobulie et la dépasse légèrement : on peut se demander si le surcroît des protéines disparues ne correspond pas à une transformation de celles-ci, en rapport avec des modifications intimes à l'origine du choc. Mais c'est une hypothèse à laquelle il est difficile de donner une réponse.

Quoi qu'il en soit, l'hypothèse peut se défendre. Il existe, en effet, au cours de l'état de choc, d'autres modifications qu'une simple dilution sanguine. Les recherches dont nous allons rapporter le résultat dans les chapitres suivants en fournissent un témoignage évident.

Mais déjà l'augmentation de l'azote non protéique mérite d'être signalée. Elle frappe d'abord par son importance, puisque le chiffre normal de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 par litre est doublé, et à peu près triplé dans certains cas.

On sait, d'autre part, que les constituants azotés non protéiques forment des corps variés : urée, ammoniacque, créatinine, et toute une série d'acides aminés dont les principaux sont l'acide carbonique, la leucine (leucine ordinaire ou isoleucine), la phénylalanine, la tyrosine, le tryptophane, l'acide glutamique, la lysine, etc... Or, la plupart de ces corps représentent les produits de transformation des substances protéiques. Il faut donc en revenir à l'hypothèse que nous soulevions tantôt et nous demander si une partie des protéines du sérum ne sont pas détruites au cours de l'état de choc.

On sait encore que ces corps azotés non protéiques possèdent la réputation d'être toxiques. Il est en effet classique de signaler non seulement l'augmentation de l'azote uréique, mais encore l'augmentation de l'azote totale non protéique, comme élément d'appréciation de l'insuffisance rénale, d'insister encore sur l'augmentation de l'azote résiduel dans l'insuffisance rénale et dans l'insuffisance hépatique (P. Brodin). Certains de ces corps ont d'ailleurs une réputation de haute toxicité, telle la créatinine dont l'augmentation au-dessus de cinq milligrammes pour 100 cmc. de sang indiquerait un pronostic sévère au cours d'une néphrite, quel que soit le taux de l'urée. Il y aurait évidemment intérêt à doser certains de ces corps azotés, au lieu de

se contenter d'un dosage global, afin de préciser sur lesquels de ces corps porte plus particulièrement l'élévation du taux normal.

Mais, même considérée globalement, cette augmentation de l'azote non protéique est intéressante à considérer. On peut, en effet, se demander si cette augmentation ne rend pas compte jusqu'à un certain point des modifications de la nocivité du sérum au cours des états de choc, modification dont nous parlerons plus loin.

MODIFICATIONS DU TAUX DES LIPIDES ET DE LA CHOLESTÉRINE

A côté des matières protéiques, qui constituent la partie fondamentale du plasma et dont nous venons d'étudier les modifications au cours des états de choc, se placent une catégorie de corps possédant une grande capacité d'entrer en réaction, qui sont liés intimement aux protéiques et peuvent leur conférer des caractères spéciaux, qui enfin sont en relation étroite avec quelques-unes des propriétés les plus essentielles de la cellule vivante : ce sont des lipoides, auxquels s'adjoignent les matières grasses : l'ensemble a reçu le nom de lipides. Comment se comportent ces corps au cours des états de choc ?

I. — Historique.

Un certain nombre de travaux ont déjà cherché la réponse à pareille question. Zunz et La Barre, au cours du choc séro-anaphylactique du chien, constatent que la teneur du sang en graisses neutres et en cholestérine pouvant être extraites par l'éther de pétrole s'accroît ; au contraire c'est la teneur en éther de cholestérine et en phosphatides qui prévaut dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection. Dans le choc séro-anaphylactique du cobaye, il y a un accroissement marqué de la teneur du plasma et du sang total en cholestérine et une légère diminution de la teneur du plasma en acides gras. Toutes ces variations, ajoutent les auteurs, ne sauraient être expliquées par l'état asphyxique de l'animal.

W. Stern et M. Reiss se sont livrés à des travaux analogues, au cours du choc peptonique : les auteurs se sont servis de la micro méthode de Bang et ont ainsi déterminé d'une part le

poids total des substances extraites par l'éther de pétrole, c'est-à-dire graisses neutres et cholestérine : d'autre part des substances extraites par l'alcool, c'est-à-dire, éther de la cholestérine et phosphatides. La première portion constituée par les graisses neutres et la cholestérine libre s'accroît tandis que la deuxième partie diminue.

Par contre, Clevers a noté 10 minutes après l'injection intra-veineuse de peptone une diminution importante du taux en cholestérine du sérum.

Rapprochons de ces travaux ceux d'Achard et Feuillée sur les modifications du taux des savons au cours des chocs sérique et peptonique, qui concluent à une diminution importante de ce taux.

Gabbe observe une modification passagère de la cholestérine, tantôt diminuée, tantôt augmentée. Tout récemment enfin Garofeano et Derevici observent de l'hypocholestérinémie au cours du choc peptonique.

II. — Technique.

Nous avons effectué deux séries de dosages : lipides totaux d'une part ; cholestérine d'autre part.

Nous nous sommes servis pour le dosage des lipides de la méthode de Laudat, basée sur le fait que le précipité albumineux produit par l'action de l'alcool sur le sérum se laisse parfaitement épuiser par l'alcool bouillant et que les liquides alcooliques contiennent ainsi la totalité des lipides du sérum. Le chiffre normal de lipides, pour le sérum du chien, oscille entre 8 à 10 grammes pour 1000.

Le plus souvent nous avons dosé, en même temps que les lipides, les protéines (résultats rapportés au chapitre précédent) si bien qu'une comparaison entre les résultats des deux dosages, et aussi ceux de l'indice réfractométrique, était ainsi mieux appropriée.

Nous nous sommes servis pour le dosage de la cholestérine du procédé colométrique de Grigaut, qui donne, pour le sérum

du chien, un chiffre normal de 1 gr. 50 à 1 gr. 80 de cholestérine par litre.

Ajoutons encore que nous avons toujours procédé, pour ces deux dosages, comme pour tous les autres dosages d'ailleurs, sur un sérum recueilli par centrifugation immédiate, et soigneusement exempt de globules rouges. D'autre part en règle générale les dosages ont toujours été effectués dans les heures qui suivent le prélèvement.

III. — Résultats.

1° *Lipides.*

Nous notons, au cours des 3 états de choc, un abaissement très important du taux des lipides : ici encore, il est impossible de dissocier un choc d'un autre ; et le choc caséinique, qui est apparu le moins violent, ne donne pas les chiffres les moins bas, loin s'en faut.

L'abaissement est extrêmement important, puisque le chiffre des lipides s'abaisse aux deux tiers, quelquefois presque à la moitié de son chiffre antérieur.

Si on le compare à l'abaissement du taux des protéines, on se rend compte qu'il ne lui est pas parallèle : alors que l'hypo-protéïnémie était discrète, l'hypolipémie est énorme : Ainsi chez le chien n° 24, le chiffre des protéines s'abaisse d'un 1/14 et le chiffre des lipides s'abaisse de plus d'un 1/3.

Pareil abaissement du taux des lipides explique peut-être pour une part les chiffres de l'indice réfractométrique. Nous remarquons en effet que l'abaissement de chiffre de l'indice réfractométrique donne des écarts plus considérables que l'abaissement de chiffre des protéines dosées par l'azotométrie. N'est-ce pas que, comme nous l'avons déjà fait remarquer, les lipides entrent en ligne de compte dans le chiffre de l'indice réfractométrique, et que leur importante diminution contribue à abaisser davantage le chiffre de cet indice ?

LIPIDES

	Avant le choc	5 minutes après	15 minutes après	30 minutes
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 9	8,45	6,25	7,20	
— n° 10	9,20	7,30		
— n° 12	9,12	5,65		
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 29	8,75	5,14		
— n° 30		6,35		
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 22	9,25	7,25	6,75	
— n° 23	9,30	5,85		
— n° 24	8,24	5,30		

CHOLESTÉRINE

	Avant le choc	5 minutes après	15 minutes après	30 minutes après
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 9		1,10	1,15	
— n° 10	1,51	0,96	1,05	1,27
— n° 11	1,69	1,09	1,11	1,42
— n° 12		1,14		
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 30	1,83	1	0,98	1,30
— n° 28		1,12	1,08	1,42
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 22	1,42	1,08		
— n° 23	1,76	1,13		
— n° 24	1,63	1,24		

Les résultats de la cholestérinémie concordent avec ceux de la lipémie : même diminution du chiffre au cours des trois états de choc ; même diminution importante, qui est le plus souvent du 1/3 et qui quelquefois se rapproche de la moitié. Les dosages de cholestérine ont été pratiqués, non seulement avant et immédiatement après le choc, mais encore après 15 et 30 minutes, si bien que nous apprécions le caractère transitoire

de cette hypocholestérinémie : elle est étale après 15 minutes, elle tend à revenir au chiffre normal après 30 minutes.

Le caractère transitoire est, nous l'avons vu, commun à la plupart des modifications sanguines au cours des états de choc.

IV. — Commentaires.

Nous ne pouvons que rapprocher nos résultats d'une observation curieuse faite par Achard et Feuillée au cours du choc peptonique chez le chien : les deux auteurs ont constaté l'éclaircissement du plasma opalescent à la suite d'un repas ordinaire, ou même d'un plasma rendu lactescent par addition au repas d'une certaine quantité de beurre. Une telle observation concordait avec la diminution du taux des savons constatée par les mêmes auteurs ; l'hypolipémie importante, que nous constatons rend parfaitement compte de la disparition de l'opalescence et de la lactescence.

Il est impossible de contester l'importance de cette hypolipémie, pour qui connaît l'importance du rôle des lipoides qui interviennent dans la perméabilité cellulaire, qui modifient la solubilité de beaucoup de corps, qui facilitent les auto-oxydations cellulaires (Terroine), pour qui connaît l'action protectrice antihémolytique de la cholestérine (Oppenheimer), pour qui connaît la constance des lipoides dans le sérum, dont le chiffre est fixé par un véritable mécanisme régulateur (indice lipémique).

Cette diminution de l'indice lipémique ne relève évidemment pas, du moins pas en totalité, du même processus que l'hypo-protéinémie. Nous avons dit que cette dernière dépendait surtout de la dilution sanguine et qu'elle évoluait de pair avec l'hypoglobulie.

L'importance de la diminution de l'indice lipémique s'oppose à ce qu'elle dépende seulement de la dilution sanguine et il est incontestable qu'un autre processus entre en jeu.

Pourtant le fait que la modification du taux des protéines et des lipides se fasse dans le même sens, offre un certain intérêt. On sait que Fishberg a voulu établir un rapport entre la diminu-

tion des protéines et l'abondance des lipides, et a émis l'hypothèse, que la diminution des protéines est toujours compensée par un accroissement des lipides ayant pour objet de ramener à la normale la pression osmotique diminuée des colloïdes. Acharid et Arcand se sont élevés contre cette hypothèse formulée par Fishberg à propos de la néphrose lipoïdique; si une telle hypothèse offre une apparence de justification dans la néphrose lipoïdique, elle ne peut plus se défendre en présence d'une hypoprotéïnémie et d'une hypolipémie associées comme nous venons de le constater.

Quant à l'explication de l'hypolipémie elle-même, elle ne peut encore qu'être l'objet d'hypothèses et elle demeure obscure. Dans un travail récent, J. Van de Velde a voulu faire dépendre les variations des lipides du sérum, dans les états de choc, de l'influence de l'alcalose et de l'acidose: l'augmentation des lipides irait de pair avec l'acidose, la diminution des lipides irait de pair avec l'alcalose. Nous verrons plus loin que le syndrome d'acidose était manifeste au cours de nos expériences; nos résultats ne concordent pas avec l'hypothèse de Van de Velde. Nous verrons d'ailleurs que le mécanisme de l'acidose sanguine est extrêmement délicat et que de multiples facteurs entrent en jeu dans sa régulation ou ses modifications.

MODIFICATIONS DU TAUX DU SUCRE LIBRE

I. — Rappel historique.

Les modifications du taux de la glycémie au cours des états de choc ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux. Mac Guigan et Ross constatent une augmentation de la glycémie à la suite d'injection massive de peptone. Henderson et Underhill Kurijama, Achard et Feuillée constatent une augmentation considérable du sucre libre tant au cours du choc anaphylactique que peptonique. Par contre, Zunz et La Barre, après une phase hyperglycémique accompagnée d'hyperprotéidoglycémie et d'augmentation d'acide lactique du sang, observent une phase d'hypoglycémie accompagnée d'un accroissement notable de l'acide lactique sanguin. Tout récemment enfin, Chahovitch et Arnovlyevitch, à la suite d'injection intra-péritonéale de peptone chez le lapin, constatent après deux heures, une hyperglycémie, et en outre une disparition du sucre protéidique du sang coïncidant avec le maximum de l'hyperglycémie.

II. — Technique du dosage.

Nous avons effectué nos dosages de glycémie suivant la méthode de Folin Wu (défécation tungstique et dosage au colorimètre après action du réactif phosphomolybdotungstique) qui est facile à exécuter et de précision suffisante. Les dosages ont été effectués sur sérum. Le chiffre normal chez le chien oscille entre 0 gr. 90, et 1 gr. 10.

III. — Résultats.

Le tableau ci-joint montre qu'on observe, après les différents chocs, une hyperglycémie modérée, qui est transitoire, qui le plus souvent disparaît de la 15^e à la 30^e minute après le choc. Au cours de nos 3 dosages effectués sur le sérum prélevé en cours de choc anaphylactique, l'hyperglycémie a persisté davantage et est encore assez nette après 30 minutes. Nous n'avons pas observé la phase d'hypoglycémie signalée par Zunz et La Barre.

GLYCÉMIE

	Avant le choc —	5 minutes après —	15 minutes après —	30 minutes —
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 1	0,93	1,30	1,07	0,91
— n° 3	1	1,65	0,98	0,90
— n° 9	—	1,44	1,62	—
— n° 12	—	—	—	—
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 28	—	1,65	1,47	0,94
— n° 30	1,10	1,85	1,62	1,08
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 15	—	1,94	1,80	1,35
— n° 16	—	1,67	1,82	1,24
— n° 21	0,87	2,10	1,95	1,64

IV. — Commentaires.

D'abord il semble difficile d'imputer l'hyperglycémie au seul fait de la saignée. En effet nous avons fait chez nos animaux, en vue des autres dosages, des prélèvements de sang plus abondants que ceux nécessités pour une simple mesure de glycémie, mais pourtant, modérés, et théoriquement on pourrait songer à une telle influence dans la détermination de l'hyperglycémie. Mais si nous savons — et les expériences de Zunz et de La Barre

en témoignent — qu'une saignée même peu abondante peut déterminer une hyperglycémie, nous savons aussi que c'est une hyperglycémie inconstante et tardive, n'apparaissant qu'une demi-heure à une heure après la saignée. Or, nos prélèvements ont tous été effectués dans la demi heure qui a suivi le choc.

Il aurait été intéressant de doser, non seulement le sucre libre mais encore le sucre protéidique, et de comparer les deux résultats. Malheureusement la technique décrite par Bierry, Portier et Fandard exige d'importantes prises de sang, et il était impossible, sous peine de modifier les résultats de l'ensemble des examens et de dosages, de nous livrer à des prélèvements de sang plus importants.

On peut évidemment se demander si ce n'est pas une libération du sucre protéidique qui explique l'origine de cet apport brusque de sucre libre. Bierry et Rathery ont en effet montré qu'il y a au niveau du foie un remaniement qualitatif et quantitatif du plasma sanguin et qu'il se fait, en particulier dans cet organe, une libération du sucre aux dépens des protéines plasmatiques. Ne peut-on se demander si cette libération au niveau du foie n'est pas rendue plus intense sous l'influence de l'état de choc ? C'est à ces conclusions qu'aboutissent Chahovitch et Arnovlyevitch qui constatent au moment du maximum de l'hyperglycémie, une disparition du sucre protéidique. Au contraire Zunz et La Barre n'observent pas la même discordance.

MODIFICATIONS DU TAUX DES CHLORURES

La recherche de modifications dans le taux et la répartition des éléments minéraux du plasma ne manque pas d'intérêt : on connaît le rôle des ions dans la vie cellulaire et la part active des éléments minéraux à l'ionisation ; on connaît l'importance de certains sels minéraux dans la régulation du Ph (phosphates et carbonates alcalins). On sait que la présence de certains sels minéraux bien déterminés et en proportion convenable est indispensable au fonctionnement cellulaire. C'est ainsi que Wolf Oswald étudiant la durée de la vie d'un petit crustacé *Gammarus pulex*, dans des mélanges salins ayant à peu près la composition de l'eau de mer et dans des mélanges où il supprimait successivement les divers sels introduits — Na Cl K Cl², Mg So⁴, Mg Cl² — a constaté que la durée de la vie diminuait avec le nombre des cations, le minimum étant dans la solution qui ne contenait plus que le chlorure de sodium. C'est ainsi encore que Loeb a montré que les ions Ca et K ont la propriété, lorsqu'on les ajoute en quantité appropriée aux ions Na, de constituer un milieu favorable. Le rôle des mêmes éléments minéraux dans le sang est considérable : aussi nous a-t-il paru intéressant de chercher s'il existait des modifications dans le taux des éléments minéraux, au cours des états de choc, et si ces modifications se retrouvent semblables dans les trois chocs étudiés.

L'importance du taux des chlorures dans le sang mérite que nous nous y arrêtions d'abord.

I. — Rappel historique.

Deux travaux lui ont déjà été consacrés. L. Blum, au cours du choc peptonique du chien, 10 minutes après l'injection du

peptone, a constaté un abaissement notable du chlore plasmatique par rapport au chiffre normal.

D'autre part, Zunz et La Barre ont constaté au cours du choc anaphylactique du cobaye une diminution de la teneur en chlore du plasma, une augmentation de la teneur en chlore du sang total et des globules, et ont remarqué que l'amplitude de ces modifications était proportionnelle à l'intensité du choc.

II. — Technique.

Le procédé employé fut celui de Charpentier-Volhart modifié. Les albumines du sang, en fixant une partie de l'argent employé, peuvent donner, dans un dosage direct, des chiffres très élevés : cette cause d'erreur peut être évitée en présence d'une quantité suffisante d'acide azotique. La méthode Charpentier-Volhart donne dans ces conditions à 1 % près les mêmes chiffres que la technique de Van Slyke, et cela dans des conditions opératoires particulièrement simples.

Nous avons dosé le chlore dans le plasma ; et, au cours des expériences sur le choc séro-anaphylactique, à la fois dans le plasma et dans les globules. Une centrifugation prolongée a toujours séparé soigneusement le plasma des globules. Le prélèvement du plasma est facile ; celui des globules nécessite certaines précautions, en raison du caractère visqueux du culot globulaire qui adhère à la pipette.

III. — Résultats.

Au cours des trois états de choc étudiés, nous avons d'abord un abaissement important du taux du chlore plasmatique. Cette hypochlorémie est à son maximum cinq minutes après le début du choc, elle redescend déjà après quinze minutes, et le chiffre se rapproche à nouveau de la normale après 30 minutes. Il faut noter que cette hypochlorémie est moins intense et moins prolongée au cours du choc caséinique : peut-être ce fait est-il en

rapport avec l'intensité moindre du choc caséinique par rapport aux deux autres chocs.

A cet abaissement du chlore plasmatique, s'oppose une augmentation du taux du chlore globulaire, augmentation importante, que nous avons seulement mis en évidence au cours du choc séro-anaphylactique.

Cette augmentation est considérable, et paraît compenser avec assez de précision l'abaissement du chlore plasmatique : les chiffres sont modifiés comme s'il y avait un transfert du chlore du plasma aux globules. Les modifications du Cl. globulaire suivent d'ailleurs le même rythme que celles du Cl. plasmatique, et leur durée est sensiblement analogue.

L'ensemble de ces modifications entraîne une augmentation du rapport $\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$, dont les chiffres passent de 0,50 à $0,80 \mp 0,90 \mp 0,97$.

Si on additionne chlore globulaire et chlore plasmatique, on constate que les chiffres du chlore total sont peu modifiés, qu'il y a pourtant dans l'ensemble une tendance à l'hyperchlorémie.

CHLORURES

	Avant le choc	5 minutes après	15 minutes après	30 minutes après
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 11	3,56	2,90	3,20	3,40
— n° 12	—	2,67	—	—
— n° 1	3,62	2,42	3,05	3,72
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 28	—	2,57	3,40	3,64
— n° 30	3,65	2,95	3,51	3,75
<i>Choc séro-anaphylactique :</i>				
CHIEN N° 20.				
Chlore globulaire	1,78	2,61	2,39	1,78
— plasmatique	3,49	2,76	2,92	3,43
Rapport $\frac{\text{Chl. glob.}}{\text{Chl. plasm.}}$	0,51	0,96	0,88	0,51

CHIEN N° 23 :

Chlore globulaire	1,80	2,34	2,60	2,18
— plasmaticque	3,57	3,14	2,79	3,23
Rapport $\frac{\text{Chl. glob.}}{\text{Chl. plasm.}}$	0,50	0,79	0,97	0,66

CHIEN N° 24.

Chlore globulaire	1,76	2,46	2,20	1,76
— plasmaticque	3,58	2,98	3,11	3,75
Rapport $\frac{\text{Chl. glob.}}{\text{Chl. plasm.}}$	0,49	0,82	0,77	0,52

IV. — Commentaires.

De telles modifications apparaissent essentiellement comme un transfert de chlore, du plasma aux globules : leur interprétation n'en demeure pas moins délicate.

Il semble d'abord difficile d'admettre l'opinion de Wittkover qui rattache les modifications du taux des chlorures, au cours des états de choc, et en particulier au cours du choc anaphylactique à des modifications du volume de la masse sanguine. Wittkover signale une augmentation de la teneur du sang en chlorures et l'attribue à la concentration du sang et à la diminution de la teneur en eau du plasma et du sérum. Si nous admettons un instant que les modifications du taux des chlorures sont liées aux modifications du volume de la masse sanguine, il convient d'abord de signaler qu'au cours des états de choc, on observe souvent une dilution et non une concentration du sang, nous l'avons démontré dans un chapitre précédent ; d'autre part, une concentration du sang devrait entraîner non seulement une diminution en eau du plasma mais une diminution en chlorure de sodium associée à la diminution en eau, c'est-à-dire un résultat contraire à celui que constate Wittkover.

En réalité d'ailleurs il est hasardeux d'associer si intimement l'état du volume de la masse sanguine et le taux des chlorures. Le taux des chlorures dépend d'autres facteurs plus importants, et Rathery et Rudolf ont encore montré récemment que les variations des chlorures totaux, plasmaticque et globulaire ne s'expliquaient pas par des phénomènes de dilution sanguine.

Par contre, nos résultats se rapprochent de ceux de Zunz et La Barre, qui ont également constaté que l'hypochlorémie du plasma est accompagnée d'hyperchlorémie des globules. Reste à expliquer ce transfert de chlore, du plasma aux globules.

C'est ici qu'interviennent les intéressantes expériences d'Hamburger. Cet auteur, en faisant barboter du CO^2 dans du sang constate le fait suivant : le plasma s'appauvrit en chlore, au bénéfice des globules rouges. L'expérience est reversible : si on remet ensemble globules rouges et plasma et si on équilibre le mélange avec une atmosphère exempte de CO^2 , le plasma récupère le Cl. Hamburger constate le même résultat en substituant l'acide sulfurique au CO^2 . Davies et Dautrebande aboutissent au même résultat avec de l'acide lactique, de l'acide B oxybutyrique. Ambard, Schmid et Arnovlyevitch réalisent la même expérience sous une forme des plus élégantes : ces auteurs arrêtent la circulation dans les pattes postérieures d'un lapin, d'où forte accumulation d'acide lactique. Ils rétablissent la circulation, d'où pénétration importante et rapide d'acide lactique dans l'organisme. Ils prélèvent du sang dans les carotides et constatent une surcharge des globules en Cl dépassant de 8 % la normale. Dans un travail récent enfin, Lenormand constate la même surcharge chlorée des globules, au cours d'expériences d'acidose gazeuse chez le chien, et dans une expérience d'acidification lactique. La conclusion de ces différents travaux est formelle : l'acidose, qu'elle soit gazeuse ou non gazeuse, entraîne un transfert du chlore, du plasma aux globules. Nous nous sommes demandés si le même transfert, constaté avec une telle netteté au cours des états de chocs étudiés par nous, ne relevait pas de la même cause, et c'est une des raisons qui nous ont invité à rechercher l'existence de l'acidose.

MODIFICATIONS DU TAUX DES PHOSPHATES

Les modifications du taux des phosphates au cours des états de choc offrent par certains côtés le même intérêt que celles du taux des chlorures : les phosphates prennent aussi une part active à l'ionisation et jouent un rôle important dans la régulation du P_n sanguin.

I. — Rappel historique.

Les modifications du taux des phosphates au cours des états de choc ont été peu étudiées. C'est tout récemment que Chahovitch et Vichnyitch ont constaté sous l'influence de l'injection sous-cutanée répétée de peptone chez le lapin une baisse du taux de phosphore organique ; et les mêmes constatations ont été faites sous l'influence d'une injection intra-cardiaque de peptone. La Barre a observé une diminution du taux des phosphates au cours du choc déclenché chez le cobaye par l'injection intra-veineuse d'électrargol.

II. — Technique.

Nous avons repris la même étude au cours des chocs peptonique et séro-anaphylactique.

La méthode suivie pour nos dosages fut celle de Dénigès qui repose sur la formation d'un composé phospho-conjugué de molybdène dont la couleur bleue intense permet de déceler jusqu'à deux dix millièmes de milligramme d'acide phosphorique et d'en pratiquer le dosage par colorimétrie. Les dosages ont été pratiqués sur le sang total.

III. — Résultats.

Alors que le chiffre normal du phosphore total dans le sang, oscille entre 120 et 140 mgr. nous avons observé des chiffres oscillant entre 108 et 117 milligr., ce qui correspond à un léger abaissement. L'abaissement s'observe le plus souvent après 5 minutes et est extrêmement transitoire : une seule fois, chez le chien n° 20, il s'accroît après 15 minutes. L'abaissement est sensiblement analogue dans les deux chocs étudiés.

PHOSPHORE TOTAL

	Avant choc —	5 minutes après —	15 minutes après —	30 minutes après —
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 3	0,124	0,112	0,122	0,127
— n° 11	0,143	0,108	0,144	0,149
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 20	0,137	0,128	0,116	0,132
— n° 23	—	—	—	—
— n° 24	—	0,117 0,109	—	—

IV. — Commentaires.

Il est certes délicat de vouloir expliquer la diminution légère du phosphore du sang. Mais deux facteurs doivent vraisemblablement entrer en ligne de compte. Pour une part au moins, l'abaissement du taux du phosphore est parallèle à l'hypoprotéïnémie et à l'hypolipémie. En effet il existe dans le sang des phosphoprotéines dont le taux doit diminuer en même temps que celui des protéines totales. Il existe d'autre part des phosphatides résultant de la combinaison de glycérine et d'acide phosphorique, l'acide phosphorique étant lié de plus à une base organique, la glycérine, portant encore des restes d'acides gras ; parmi ces phosphatides, il en est deux dont la présence est

constante dans le sang, la lécithine et la cruorine. Les phosphatides se rangent parmi les lipoides et leur taux doit évidemment baisser en même temps que celui des lipoides.

D'autre part, on peut se demander si la diminution des phosphates alcalins, phosphates qui servent de substances tampons et jouent un rôle dans la régulation du P_{H} sanguin, n'est pas en rapport avec des modifications de l'acidité sanguine. C'est un point sur lequel nous reviendrons, en essayant de préciser si c'est la diminution des phosphates qui entraîne un syndrome d'acidose, ou si elle ne représente qu'une des conséquences de ce syndrome.

MODIFICATION DU TAUX DU CALCIUM

Les modifications de la calcémie sont importantes à considérer. On sait avec quelle régularité le taux du calcium est maintenu constant dans le sang normal, et les variations de la calcémie, comparées d'ailleurs avec les variations des autres composants du sang, offrent un intéressant élément d'appréciation du déséquilibre du sang.

D'autre part, le calcium occupe une place à part dans cet équilibre physico-chimique du sang : c'est un des éléments constitutifs de la membrane cellulaire, et on sait que toute variation calcique du fluide baignant les espaces inter-cellulaires risque d'altérer profondément la structure de la membrane cellulaire.

Mieux encore, l'ion calcium exerce une action véritablement spécifique : les expériences de Ringer sur le cœur de la grenouille en constituent une démonstration précise ; on sait encore que le calcium active certains ferments : les travaux de Loeb nous ont encore fait connaître son antagonisme pour le sodium et ce serait en se neutralisant que les sels de calcium et de sodium formeraient un milieu normal pour le contenu cellulaire et pour les substances de la membrane au point de vue de leurs propriétés colloïdales. Les travaux de Kylin nous ont enfin appris l'influence du calcium sur le sympathique, antagoniste du potassium qui agirait sur le pneumogastrique.

I. — Rappel historique.

C'est d'ailleurs assez récemment que le métabolisme du calcium a attiré l'attention des expérimentateurs. L'importance des glandes parathyroïdes dans la détermination de ce métabolisme, l'hypocalcémie consécutive aux lésions ou à la suppression de

ces glandes, l'hypercalcémie à la suite d'injection d'hormone parathyroïdienne sont maintenant bien connues. D'intéressantes applications médicales n'ont pas manqué d'en découler, et l'hypocalcémie a été observée au cours de la tétanie, au cours de la dystrophie myotonique (Faure-Beaulieu et Desbuquois; Rathery, Mollaret et Waitz); on a même pu étudier les modifications de la calcémie au cours de l'épilepsie essentielle (Parhon et Ornstein), de l'éclampsie puerpérale (Herzfeld et Zubowsky), et étudier ses rapports avec l'excitabilité des centres nerveux (Loeb et Sabatani).

Par contre, au cours des états de choc, assez peu de travaux se sont attachés à vérifier le taux de la calcémie. L. Blum, Delaville et Van Caulaert l'ont récemment étudié au cours du choc peptonique du chien; les auteurs ont soumis à l'ultra-filtration du plasma provenant de chiens en état de choc peptonique et ils ont constaté une augmentation importante du calcium ultra-filtrable; d'autres dosages leur permettent en outre d'établir un lien entre l'augmentation de la proportion de calcium ultra-filtrable et l'abaissement de la réserve alcaline; ils pensent qu'il n'y a pas de rapport entre l'intensité de l'acidose et que la durée de l'acidose est en réalité le facteur déterminant. Par contre le taux du calcium total ne leur apparaît pas modifié.

Wittkover observe un abaissement de la calcémie au cours du choc anaphylactique sérique. Zunz et La Barre aboutissent aux mêmes conclusions. Enfin Chahovitch et Vinchyitch observent un abaissement de la calcémie, à la suite d'injections de peptone chez le lapin, tant par voie sous-cutanée que par voie intra-cardiaque.

II. — Technique.

La technique que nous avons adoptée est celle de Grigaut et d'Ornstein. Les chiffres normaux de calcémie chez le chien, sont, en suivant cette technique, sensiblement égaux à ceux de l'homme, c'est-à-dire qu'ils oscillent entre 0 gr. 095 et 0 gr. 110.

III. — Résultats.

L'hypocalcémie apparaît manifeste au cours des trois états étudiés, comme le montre le tableau ci-joint. Elle est discrète, mais indiscutable ; l'abaissement est de 10 à 20 milligrammes. Elle est transitoire et le chiffre remonte déjà le plus souvent après 15 minutes. Elle est aussi marquée au cours du choc séro-anaphylactique que du choc peptonique. L'importance de l'abaissement ne paraît pas en rapport, dans nos expériences, avec l'intensité même du choc.

CALCÉMIE

	Avant le choc —	5 minutes après —	15 minutes après —	30 minutes après —
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 1	0,101	0,086	0,90	0,104
— n° 3	0,104	0,082	0,100	—
— n° 9	—	0,078	0,096	—
— n° 12	—	0,072	—	—
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 28	—	0,084	0,096	0,106
— n° 30	—	0,072	0,078	0,099
<i>Choc antiphylactique :</i>				
Chien n° 15	—	0,076	0,074	0,094
— n° 16	—	0,084	0,099	0,109
— n° 21	0,102	0,094	0,095	0,101

IV. — Commentaires.

D'abord nous ne pouvons que rapprocher pareille hypocalcémie de l'incoagulabilité ou de l'hypocoagulabilité observée au cours de toutes nos expériences. On sait le rôle important du calcium dans le déterminisme de la coagulation. On connaît l'expérience de Nolf, qui détermine instantanément la coagulation d'un sang incoagulable en y ajoutant des sels calciques solubles. Ne peut-on se demander si l'hypocalcémie ne com-

mande pas l'incoagulabilité ou du moins n'en constitue pas un témoin important ?

Quant à en expliquer l'origine, c'est un problème obscur et complexe, sur lequel pèse la même incertitude que pour les autres modifications chimiques du sang au cours des états de choc.

Ses rapports avec les modifications de l'acidité du milieu sanguin ont été surtout discutés et nous étudierons plus loin le rapport entre le taux du calcium et celui de la réserve alcaline, tel qu'il se dégage du résultat de nos dosages.

Nous verrons que des relations étroites existent entre le taux de calcium et l'acidité sanguine et que l'hypocalcémie va de pair avec l'acidité. Le problème s'obscurcit quand il s'agit de préciser quelle est la réaction qui commande l'autre.

Il est d'ailleurs possible que, malgré la diminution du calcium total, la proportion de calcium à l'état d'ions s'accroisse au cours de choc : en effet si on se base sur la formule de Kugelmass et Shohl, d'après laquelle la proportion du calcium ionisé dépend des ions H , $HClO^3$, et HPO^4 , il faut admettre l'augmentation du calcium ionisé en milieu acide ; il en résulterait, malgré la diminution du calcium total, une augmentation de la concentration en ions calcium au cours de l'état de choc, puisque cet état s'accompagne, nous allons le voir, d'acidose. La réalité d'un tel fait mériterait d'être étudiée et précisée : en effet Hamburger a montré qu'une élévation du calcium ionisé du milieu humoral entraîne l'obstruction de la circulation capillaire, et une telle étude serait susceptible de fournir des données intéressantes sur la genèse du choc.

MODIFICATIONS DU TAUX DU POTASSIUM

Il est logique de rechercher les modifications possibles du potassium après ceux du calcium, puisque ces deux corps dans le milieu humoral se complètent, se neutralisent (Loeb) et s'opposent même (Kylin).

I. — Rappel historique.

Chahovitch et Vinchyitch ont constaté dans le choc peptonique du lapin, à la suite d'injection sous-cutanée ou intra-cardiaque, un abaissement du taux du potassium dans le sang.

II. — Technique.

La technique que nous avons adoptée est celle de Leullier, Velluz et Griffon. Elle nécessite des prélèvements de 5 cmc. de sérum. Le chiffre normal chez le chien, fourni par cette technique, est sensiblement semblable à celui de l'homme : il oscille entre 200 et 230 milligr. par litre (Fishberg).

III. — Résultats.

Nous avons dosé le potassium chez 3 animaux : une fois au cours du choc peptonique, deux au cours du choc anaphylactique.

Nous n'avons pas obtenu de résultats appréciables. Les chiffres se maintiennent dans la limite normale, et les variations se font tantôt dans un sens, tantôt dans un autre sans qu'on puisse en tirer de conclusions.

POTASSIUM

	Avant le choc —	5 minutes après —	15 minutes après —	30 minutes après —
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 11	0,216	0,224	0,232	0,224
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 15	—	0,218	0,208	0,212
— n° 16	—	0,204	0,202	0,236

IV. — Commentaires.

La conservation du taux normal du potassium comparée à la diminution nette du taux du calcium témoigne du rôle et de la réaction différente de ces deux substances dans l'équilibre physico-chimique du sang. Elle nous montre encore que le taux du potassium n'est pas lié aux variations de l'acidité sanguine, comme l'est le taux du calcium.

Faut-il aller plus loin et voir dans la différence de taux de ces deux substances un argument de plus qui confirme la prédominance du facteur potassium, vagotomie, sur le facteur calcium, sympathicotomie, au cours des états de choc ?

SYNDROME D'ACIDOSE

I. — Rappel historique.

L'existence d'acidose au cours de différents états de choc a été constatée depuis longtemps. C'est Blachstein le premier qui en a soupçonné l'existence au cours du choc peptonique. Son existence fut ensuite vérifiée au cours du choc chirurgical grâce aux travaux de H. Henderson en 1909, de Zunz en 1917, de Cannon et Mc Ellrey en 1918.

Son étude au cours des chocs protéique et anaphylactique fut reprise plus récemment. Eggston constate (1921), au cours du choc anaphylactique du chien une diminution importante de la réserve alcaline. Hirsch et Williams, Mendeleef, Cluzet, Kofman et Milhaud font la même constatation au cours du choc anaphylactique du cobaye. Zunz et La Barre observent une diminution progressive de l'alcalinité au cours du choc anaphylactique du cobaye et la font dépendre de l'abaissement de la tension superficielle du plasma. La Barre aboutit aux mêmes conclusions en étudiant le choc déterminé par l'injection intraveineuse de l'électragol chez le cobaye.

Bigwood, Cognaux et Collard constatent au cours des chocs peptonique et anaphylactique, une augmentation du taux de l'acide carbonique libre, une diminution du taux des bicarbonates, une chute du P_H qui devient franchement acide (6,8).

L. Blum, Delaville et Van Caulaert observent un abaissement important de la réserve alcaline au cours du choc peptonique du chien et au cours du choc séro-anaphylactique du lapin.

Achard et Feuillée notent une diminution de l'acide carbonique combiné dans le sang artériel au cours des chocs sérique et anaphylactique.

L'ensemble de ces travaux conclut donc à un abaissement de

la réserve alcaline et souvent à un état d'acidité sanguine au cours du choc. Cet avis n'est pas partagé par tous. Moore admet au contraire une augmentation de l'alcalinité réelle du sang au cours du choc anaphylactique. De Waele constate une élévation du P_H sanguin chez le chien après injection intraveineuse de peptone.

II. — Technique.

Il existe deux moyens d'apprécier l'état d'acidose du sang ; la mesure de la réserve alcaline, et celle du P_H . L'abaissement de la réserve alcaline constitue une première étape ; l'abaissement du P_H traduit une acidité importante et extrême qui a débordé le mécanisme régulateur.

Nous avons dosé la réserve alcaline en utilisant la méthode de Van Slyke, Stillman et Cullen. Nous avons recueilli le sang (10 cmc.) pour chaque dosage dans un tube à centrifuger renfermant 2 cmc. d'huile de paraffine et 0 gr. 05 d'oxalate de soude pulvérisé, le tube d'arrivée du sang plongeant jusqu'au fond du tube à centrifuger.

Nous avons mesuré le P_H sur plasma dilué avec de l'eau physiologique en employant la méthode colorimétrique de Cullen et en utilisant comme indicateur le bromothymol bleu.

Comme pour la mesure de la réserve alcaline, nous nous sommes servis d'un tube effilé adapté à la canule fémorale et nous avons recueilli, pour chaque dosage, 15 cmc. de sang sous paraffine, dans un tube à centrifuger préalablement garni d'oxalate.

III. — Résultats.

Les tableaux ci-joints nous montrent une chute très importante de la réserve alcaline ; elle apparaît à son maximum cinq minutes après le déclenchement du choc ; le chiffre commence à remonter après un quart d'heure et la réascension est nettement caractérisée après une demi-heure. Les résultats, ici encore, se superposent sensiblement dans toutes les expériences et il

n'y a pas de différence importante entre les chocs différents. La chute de la réserve alcaline ne paraît pas en rapport avec la dose injectée, chez les animaux qui ont reçu de la peptone ou de la caséine.

Les modifications du P_H sont évidemment plus discrètes : ainsi nous n'avons pu les mettre en évidence au cours du choc caséinique (chien n° 29). Par contre, au cours des chocs peptonique et anaphylactique, un abaissement léger du P_H est noté dans les cinq minutes qui suivent le choc : abaissement de 7,49 à 7,20 — de 7,52 à 7,02 — de 7,64 à 7,25 — de 7,53 à 7,04. L'abaissement persiste encore après 15 minutes chez les chiens n° 20 et 21 (choc anaphylactique).

Une telle discrétion dans les modifications de chiffre du P_H sanguin rend compte des résultats contradictoires des différents expérimentateurs. En effet, jamais dans nos mesures, nous n'avons trouvé un sang franchement acide et un P_H abaissé au-dessous de 7 par exemple.

RÉSERVE ALCALINE

	Avant le choc	5 minutes après	15 minutes après	30 minutes
	—	—	—	—
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 1	52	8,45	37,50	56
— n° 3	45	14	48	52
— n° 9		27,50	52,75	
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 28		28,30	52	54,05
— n° 30	51	34	28,70	54
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 15		7,05	30	
— n° 16		32,25	27,50	40
	P_H			
<i>Choc peptonique :</i>				
Chien n° 8	7,49	7,20	7,56	7,51
— n° 9	7,52	7,02		
<i>Choc caséinique :</i>				
Chien n° 29	7,61	7,58		
<i>Choc anaphylactique :</i>				
Chien n° 20	7,64	7,25	7,14	7,44
— n° 21	7,53	7,04	7,32	7,65

IV. — Commentaires.

L'abaissement important de la réserve alcaline, et l'abaissement discret du P_H sanguin permettent donc de conclure à l'existence d'un syndrome d'acidose au cours des chocs que nous avons étudiés.

Si la chute de la réserve alcaline est indiscutable, l'abaissement du P_H peut être beaucoup plus discuté. On pourrait se demander d'abord si la quantité de sang prélevée chez nos chiens n'a pas été capable de retentir sur la respiration, de déterminer une surventilation par soif d'air et de modifier ainsi la réaction du plasma. Mais un certain nombre de travaux consacrés à l'influence de la saignée sur l'équilibre acide base permet d'éliminer une telle objection, du moins dans les conditions des expériences que nous avons menées : Liégeois chez le chien, Brocq, Rousseau et Gallot chez le cheval n'observent pas de modifications du P_H après des saignées successives. Bigwood constate que huit prélèvements de 20 cmc. de sang dans l'espace d'une heure, chez un chien qui n'était pas en état de choc sont incapables de produire une réaction même minime du P_H .

On pourrait encore se demander si pareille modification du P_H ne constitue pas tout simplement le témoin des troubles secondaires au choc et en particulier des troubles respiratoires. Mais les troubles respiratoires ne sont jamais très importants chez le chien en état de choc, ou du moins ils ne l'ont pas été dans les conditions de nos expériences. Ils n'apparaissent qu'assez tardivement, dans les chocs très intenses et mortels (Il faut d'ailleurs noter que nous n'avons pas mesuré le P_H chez le chien n° 9 qui avait reçu 2 gr. de peptone par kgr., chez lequel la respiration était très accélérée et dont le choc a été mortel. Nous nous en sommes abstenus d'ailleurs dans la crainte de résultats inexacts).

D'ailleurs les modifications consécutives, soit à l'accélération, soit au ralentissement des mouvements respiratoires, ne sont pas du tout celles qu'on observe chez l'animal choqué. Bigwood a montré qu'elles diffèrent totalement : il observe, en cas d'exagération de la ventilation pulmonaire, une diminution

légère, généralement insuffisante du taux des bicarbonates : au contraire il observe, en cas de diminution de la ventilation pulmonaire, une augmentation initiale de la pression carbonique et une augmentation compensatrice du taux des bicarbonates. Modifications très différentes, conclut Bigwood, de celles qu'on observe dans l'état de choc, où la tension de l'acide carbonique libre s'élève considérablement en même temps que le taux des bicarbonates subit une chute très prononcée.

* * *

Il faut donc attribuer l'abaissement du P_H à l'état de choc au même titre que la chute de la réserve alcaline. Mais il est possible d'élucider avec plus de précision le mécanisme du processus d'acidose ?

Pour beaucoup d'auteurs, ce sont essentiellement des modifications physiques du sang qui expliquent l'abaissement du P_H . C'est ainsi que Zunz et La Barre rattachent la diminution de l'alcalinité à la diminution de la tension superficielle du plasma qui a été constatée par eux à différentes reprises. Zunz y insiste encore dans un mémoire récent. Kopaczewski attribue aussi un rôle capital aux variations de la tension superficielle, variations qui non seulement rendent compte de l'acidose, mais encore expliquent les désordres brusques de l'état de choc. Homès enfin, après avoir mesuré avec précision, par la méthode de Lecomte de Nouy, la tension superficielle du plasma, et constaté son abaissement au cours du choc séro-anaphylactique, lui attribue une grande importance.

Pour Dautrebande et Spehl une des causes les plus importantes de l'acidose au cours du choc anaphylactique est la concentration du sang en hémoglobine contemporaine d'une élévation de pression de l'acide carbonique.

Dautrebande, Davies et Meakins s'efforcent de prouver que la concentration du sang en hémoglobine peut en présence d'une élévation de l'acide carbonique libre, provoquer à elle seule une chute du P_H et de la réserve alcaline. Mais nous avons vu que la concentration en hémoglobine n'était pas la règle,

et nous avons au contraire constaté constamment une dilution du sang au cours des états de choc étudiés par nous.

D'autres auteurs encore ont voulu établir une relation entre la réserve alcaline et la formule leucocytaire (Uchocka). Marcel Laurent, Muller, Eisenstaed et Framm ont insisté sur le rôle du système nerveux comme facteur modifiant l'état d'acidité sanguine. Pareille opinion est évidemment des plus intéressantes quand on connaît le rôle du déséquilibre vago-sympathique dans les phénomènes de choc et en particulier dans les modifications du sang au cours du choc. Nous avons déjà vu en effet que ce déséquilibre rendait compte d'un certain nombre de modifications telles que l'hypotension brutale, l'hypoglobulie, la leucopénie. Il est évidemment très tentant d'y rattacher aussi l'acidose. Il est fort possible que le déséquilibre brutal vago-sympathique entraîne, entre autres perturbations sanguines, un syndrome d'acidose ; il est fort possible également que ces perturbations sanguines déjà étudiées soient susceptibles de déclancher l'acidose qui relèverait ainsi indirectement du déséquilibre nerveux. Mais la démonstration précise d'une telle filiation est infiniment plus délicate à fournir : l'acidose relève de facteurs multiples et complexes, et il faut peut-être se garder de trop schématiser. C'est ainsi que les expériences des auteurs précédemment cités concluent que l'excitation du sympathique entraîne l'acidose et que l'excitation du parasympathique entraîne une augmentation de la réserve alcaline ; c'est ainsi que les mêmes auteurs associent excitation du sympathique, acidose et leucocytose d'une part, excitation du parasympathique augmentation de la réserve alcaline et leucopénie d'autre part. Or, le syndrome d'acidose au cours du choc est associé, nous l'avons vu, à de la leucopénie périphérique ; cette même acidose est constatée au cours d'un déséquilibre nerveux, où prédomine souvent le facteur vagotonie, comme l'ont montré les travaux de Tinel, Garrelon et Santenoise. Les faits apparaissent donc complexes et se plient mal à un schéma trop rigide.

Sans méconnaître l'intérêt suscité par ces différents travaux, nous voudrions envisager surtout les rapports du syndrome d'acidose avec les différentes modifications de l'équilibre chimique du sang, que nous avons rapportées. Dès qu'on envisage

ces rapports, une série de questions se posent : quelques-unes de modifications chimiques du sang sont-elles la conséquence du syndrome d'acidose ? Ou bien commandent-elles ce dernier ? Ou bien en sont-elles indépendantes ? Questions auxquelles il est particulièrement difficile de répondre.

Comparons, d'abord, les deux tableaux de modifications de la réserve alcaline et du calcium : nous ne pouvons manquer d'être frappés par le rapport qui existe entre les deux modifications ; les abaissements des chiffres, chez le même animal sont souvent parallèles. C'est ainsi que le chien n° 1 chez lequel l'abaissement de la réserve alcaline est très important, passant de 52 à 7,5, présente une diminution notable du calcium qui passe de 101 milligrammes à 86 milligrammes. Il en est de même pour le chien n° 3 dont la réserve alcaline passe de 45 à 14, et dont la calcémie passe de 104 à 86 milligrammes. Au contraire, chez le chien n° 16, l'abaissement de la réserve alcaline est beaucoup moins important et parallèlement celui du calcium est à peine esquissé.

D'ailleurs tout récemment Achard et Ornstein viennent d'insister sur le même parallélisme en étudiant quelques modifications du sang au cours de maladies aiguës.

L'existence de relations étroites entre le taux de la calcémie et celui de la réserve alcaline est loin d'épuiser le problème. Si on admet avec Lœb, que le complexe colloïdal est un protéinate de calcium, ne peut-on expliquer les rapports entre réserve alcaline et calcium par la filiation suivante : la diminution de la réserve alcaline, l'acidité du milieu sanguin détruisent le complexe en ôtant à la protéine son rôle d'acide faible ; et la destruction du complexe aboutit à la diminution du taux du calcium qui n'est plus retenu, ainsi d'ailleurs qu'à la diminution du taux des protéines. Ce serait une manière d'expliquer, outre l'hypocalcémie, l'hypoprotéïnémie qui sans doute relève pour une grande part de la dilution sanguine, mais dans la constitution de laquelle d'autres facteurs, nous l'avons vu à un chapitre précédent, sont susceptibles d'être envisagés. Mais qui nous prouve que ce soit l'acidité sanguine qui retentisse sur le taux de calcium et que ce ne soit pas plutôt les variations des composants du sang et en particulier celles du calcium qui, en

modifiant l'équilibre chimique, déclanchent l'acidose. Ne peut-on également supposer que les modifications du taux des protéines, ou qu'une transformation d'une partie d'entre elles, jouent un rôle dans la production de l'acidose ? On sait, en effet que, dans l'équilibre acide base, une partie du rôle régulateur est dévolu à certains colloïdes de l'organisme et particulièrement aux colloïdes amphotères.

Le problème des rapports du taux des chlorures avec l'acidose apparaît plus simple à la suite des travaux d'Hamburger : sous l'influence de l'augmentation de la teneur du sang en acide carbonique, les ions chlore sont chassés du plasma et pénètrent les globules. Mais ce transfert apparemment simple est des plus difficiles à expliquer. Dorsy, Eaton, Van Slyke invoquent le mécanisme suivant : quand des ions acides sont en excès dans le sang, ils pénètrent les globules rouges qui constituent un véritable réservoir de bases et possèdent un pouvoir tampon considérable. Ces ions acides rencontrent dans les globules rouges, des sels minéraux qui lesaturent en partie. Ils y rencontrent surtout des protéines auxquelles ils se combinent : d'où ruptures de protéinates et mise en liberté d'ions alcalins qui ne peuvent sortir des globules (les globules ne sont en effet perméables qu'aux ions acides) et font appel, pour être saturés, à du chlore plasmatique.

Ambard invoque au contraire un mécanisme différent : la décomposition du Na Cl est le fait initial. Le $\text{CO}^2 \text{H}^2$ décompose le Na Cl et H Cl et en $\text{Co}^3 \text{Na H}$, lorsque de l'albumine est présente dans la réaction. Cette albumine se combine à la plus grande partie de l'acide chlorhydrique formé. « Plus un tissu est riche en albumine, plus sa teneur chlorée deviendra forte, et comme il y a cinq fois plus d'albumine globulaire que d'albumine plasmatique, la surchargée chlorée des globules est plus grande que celle du plasma » (Lenormand).

Quoi qu'il en soit de ces explications, qu'on accepte la théorie de Doisy ou celle d'Ambard, le rôle des protéines globulaires apparaît important dans ce phénomène de transfert, et peut-être serait-il intéressant d'en rechercher les modifications au cours des états de choc.

Enfin des relations importantes unissent encore l'acidité du

sang à la diminution du taux des phosphates, et les deux phénomènes sont certainement en connexion étroite.

Mais si on rattache facilement l'acidose à un certain nombre de modifications chimiques du sang, il n'en est pas moins difficile, disons même impossible, de préciser davantage de tels rapports et d'établir lequel des deux ordres de phénomènes est à l'origine de l'autre. L'acidose entraîne un certain nombre de modifications chimiques, mais n'est-elle pas aussi commandée par certaines d'entre elles? Seule une connaissance plus précise de l'équilibre physico-chimique du sang pourra permettre la solution d'un tel problème.

MODIFICATIONS DE LA NOCIVITÉ DU SANG

Un grand nombre des modifications du sang, que nous avons observées au cours des chocs peptonique, caséinique et séro-anaphylactique, apparaissent comme la conséquence même de l'état de choc : une telle conclusion est certaine quant à la chute de la pression artérielle, aux troubles de la coagulation, aux modifications du nombre des globules rouges et blancs ; elle apparaît probable pour l'hypoprotéinémie, ou du moins cette dernière est expliquée en grande partie par la dilution sanguine consécutive à la vaso-dilatation ; il est également possible que les modifications chimiques observées ne soient pour la plupart que des conséquences du choc, encore que ces modifications chimiques soient difficiles à interpréter, et que le problème soit compliqué du fait que nombre de modifications retentissent les unes sur les autres et dépendent les unes des autres.

Puisque la plupart de ces modifications apparaissent à coup sûr comme la conséquence du choc, puisque certaines d'entre elles sont encore mal connues ou difficiles à interpréter, puisqu'aucune d'entre elles n'est susceptible d'éclairer le problème de l'origine du choc et de l'expliquer, nous avons pensé qu'il était nécessaire d'épuiser les investigations en essayant l'action du sang d'un animal en état de choc sur un autre animal. C'était le seul moyen d'élucider la question d'une substance toxique, contenue dans le sang, échappant aux autres recherches et responsable des accidents observés : nous avons donc tenté de reproduire le choc par injection massive à un autre animal, du sang de l'animal en plein état de choc. Toutes nos tentatives furent infructueuses.

D'autre part, après avoir constaté ces échecs, nous nous sommes demandés si les modifications du sang, tout de même

importantes, que nous avons constatées, n'étaient pas susceptibles d'entraîner certaines modifications de la nocivité du sérum, que nous avons recherchées par des procédés plus sensibles, susceptibles de mettre en évidence des modifications de nocivité, mais très discrètes.

* * *

Un certain nombre de tentatives de reproduction du choc ont déjà été faites au cours du choc anaphylactique. Nous laissons de côté l'épreuve de l'anaphylaxie passive qui consiste à reproduire le choc anaphylactique en injectant du sérum d'animal ou de sujet sensibilisé préalablement mélangé à l'antigène, ou en injectant successivement le sérum puis l'antigène. Depuis Ch. Richet elle a été réalisée avec succès par un grand nombre d'expérimentateurs

Par contre Ch. Richet avait constaté que le sang de l'animal en plein choc, injecté à un autre animal, était inoffensif.

Richard Weil a essayé aussi de reproduire de la même manière un choc anaphylactique sévère chez le chien. Le choc avait été déclenché par les injections suivantes : 2 injections préparantes de 5 cmc. de sérum, l'une sous la peau, l'autre dans les veines, chez un chien ; deux à trois semaines plus tard, injection déchainante de 20 cmc. de sérum dans la veine. L'animal a fait un choc intense. Quelques instants avant la mort, il a été saigné et transfusé dans les vaisseaux d'un chien neuf. Le sang injecté n'a été nullement toxique pour l'animal neuf.

* * *

Les quatres expériences que nous allons relater ne font que confirmer les échecs précédents.

1^o Chiens nos 9 et 14.

Le chien n^o 9 a reçu 2 grammes de peptone par kgr. d'animal.

Choc intense. Agitation. Diarrhée sanglante. Vomissements. Coma. Accélération des mouvements respiratoires.

Quinze minutes après le début du choc, on prélève à la fémorale droite 150 cmc. de sang ; qu'on transfuse, à l'aide de la seringue de Jubé, dans la saphène du chien n° 14. Le chien n° 14 qui est un animal neuf, ne présente aucun trouble apparent. Dix minutes après la transfusion, nous avons étudié chez le chien n° 14, la coagulation, et pratiqué une numération globulaire, par prélèvement de sang veineux.

Temps de coagulation.....	12 minutes
Globules rouges.....	4.780.000
Globules blancs.....	8.450

2° Chiens nos 12 et 13.

Le chien n° 12 a reçu 0 gr. 20 de peptone par kgr. d'animal. Cinq minutes après le début du choc, prélèvement de 250 cmc. de sang à la fémorale. Ce sang est immédiatement centrifugé.

100 cmc. de sérum sont injectés au chien n° 13, dans la saphène. Le chien n° 13 est un animal neuf. Aucun trouble apparent. Dix minutes après l'injection, le temps de coagulation (sang veineux) est de 14 minutes ; il existe 5.250.000 globules rouges et 9.200 globules blancs par mmc.

3° Chiens nos 23 et 26.

Le chien n° 23 est en état de choc séro-anaphylactique. Cinq minutes après le début du choc, on prélève à la fémorale, 150 cmc. de sang, qu'on transfuse, à l'aide de la seringue de Jubé, au chien 26, qui est un animal neuf. Le chien n° 26 ne présente aucun trouble apparent. 10 minutes après l'injection, son temps de coagulation est de 11 minutes ; il existe 4.880.000 globules rouges et 6.720 globules blancs par mmc.

4^o Chiens nos 24 et 25.

Le chien n^o 24 est en état de choc séro-anaphylactique. Cinq minutes après le début du choc, prélèvement de 250 cmc. de sang. Ce sang est immédiatement centrifugé.

100 cmc. de sérum sont injectés dans la saphène du chien n^o 25. Aucun trouble apparent. Dix minutes après l'injection :

Temps de coagulation.....	10 minutes
Globules rouges.....	5.247.000
Globules blancs.....	9.850

* * *

En présence de ces résultats négatifs, il restait à se demander si la nocivité du sang de l'animal en état de choc demeurerait, vraiment semblable à ce qu'elle était avant le choc, et si on ne pouvait par un procédé plus sensible que le précédent mettre en évidence une modification discrète de cette nocivité.

C'est en effet un fait bien connu que le sérum d'un animal est toxique pour un animal de la même espèce ou d'une espèce différente et à des doses variables. La nocivité des sérums normaux a été étudiée par un certain nombre d'expérimentateurs, parmi lesquels Rummo et Bordoni, Weis, Chauveau, Guinard et Dumarest. La toxicité des sérums varie suivant l'espèce animale, et certains sérums ont à ce point de vue une remarquable réputation : tel le sérum d'anguille, dont Camus et Gley ont extrait une toxine hémolytique. Nicolle et Césari ont extrait une toxine hémolytique analogue de sérum des bovidés ; Busquet a confirmé sa présence et a en outre extrait du même sérum une thrombine, qui injectée par voie veineuse détermine des coagulations et des embolies. La nocivité de tous les sérums s'atténue d'ailleurs considérablement par le vieillissement et par une tyndalisation à 55-56° : fait classiquement utilisé en matière de sérothérapie.

Nous avons d'abord étudié la nocivité du sérum normal de

chien, en inoculant ce sérum par voie sous-cutanée à la souris. Une série d'expériences concordantes nous ont montré que la dose de sérum de chien, nécessaire et suffisante, pour tuer une souris, était de 6 cmc. ; une dose inférieure a été très rarement mortelle. Le temps nécessaire varie entre 10 et 15 heures. En augmentant la dose, on ne raccourcit pas sensiblement la durée de la survie.

Nous avons ensuite répété les mêmes expériences en nous servant de sérum de chien prélevé pendant les trois états de choc étudiés. Le sérum de chien provenait de sang prélevé le jour même, centrifugé immédiatement après le prélèvement, et maintenu à la température du laboratoire jusqu'au moment de l'injection.

La souris nous a paru un bon animal d'expérimentation, par la constance remarquable des résultats, qu'il s'agisse d'injection de sérum normal ou de sérum prélevé pendant le choc. Sur près de 300 souris injectées, nous n'avons observé que 3 morts rapides sitôt l'injection, morts annoncées par des phénomènes convulsifs. Ces accidents ont été observés une fois après injection de sérum normal, deux fois après injection de sérum prélevé pendant le choc.

Les résultats obtenus méritent, croyons-nous, d'être signalés. La nocivité du sérum est nettement augmentée, cinq minutes après le déclenchement du choc.

Cette augmentation est parallèle dans les trois chocs, peptonique, caséinique, séro-anaphylactique, tout comme les autres modifications du sang antérieurement observées.

Cinq minutes après le début du choc, trois centimètres cubes de sérum, au lieu de six centimètres cubes avant le choc, tuent la souris.

Trois centimètres cubes de sérum prélevé cinq minutes après le déclenchement du choc, tuent la souris aussi sûrement et dans le même délai que six centimètres cubes de sérum normal, c'est à-dire environ en 12 heures. On peut donc dire qu'approximativement la nocivité du sérum est doublée.

Cette augmentation de la nocivité est transitoire. La nocivité se rapproche de la normale après 15 minutes ; elle est redevenue entièrement normale après 30 minutes.

Cette augmentation de la nocivité ne nous est pas apparue particulièrement liée à l'intensité même du choc.

* * *

Nous remarquons d'abord que cette augmentation de la nocivité semble aller de pair avec les autres modifications du sang. Comme les autres modifications elle est surtout marquée dans les premières minutes qui suivent le choc, et elle est transitoire. Un tel rapprochement invite à la considérer elle aussi, comme une conséquence du choc.

D'ailleurs cette augmentation de nocivité, malgré sa netteté, n'apparaît pas telle qu'elle puisse expliquer les accidents du choc. Et les tentatives infructueuses de reproduction du choc ne font que confirmer une telle opinion. Mais parallèle aux autres modifications du sang, cette augmentation de nocivité ne dépend-t-elle pas plus particulièrement de certaines d'entre elles ?

On peut se demander d'abord si l'état d'acidose habituel au cours du choc ne contribue pas à l'expliquer. Les travaux de Lumière et de Mme Grange ont en effet montré que la toxicité pour le cobaye de certains sérums de mammifères et de l'homme est conditionnée par l'acide carbonique qu'ils contiennent. Lumière oppose à ce propos le sérum des hétérothermes, comme l'anguille, la murène, la raie, la torpille, doué d'une haute toxicité parce qu'il détruit les hématies, au sérum des mammifères, dans la toxicité duquel intervient pour une part la teneur en acide carbonique.

Mais surtout il nous apparaît intéressant de rapprocher cette augmentation de la nocivité du sérum de l'augmentation du taux de l'azote non protéique. On sait que l'azote non protéique est fait de produits de désintégration protéique, corps qui pour la plupart possèdent une haute toxicité, tels certains acides aminés et la créatinine. Il est logique de penser que c'est surtout à la présence de ces corps à un taux anormalement élevé, que le sérum doit son augmentation de nocivité au cours des états de choc.

VALEUR ET INTERPRÉTATION DES MODIFICATIONS VASCULO-SANGUINES

Nous avons déjà essayé, en relatant les résultats de nos expériences, d'interpréter les modifications observées : il apparaît nécessaire de les rapprocher davantage les unes des autres, de les comparer et de les opposer les unes aux autres, de chercher les liens qui peuvent les unir ou les différences qui peuvent les séparer, et de remonter jusqu'aux mécanismes qui les commandent. C'est le seul moyen d'apprécier leur valeur, d'interpréter leur signification, de se rendre compte de la place exacte qu'elles occupent et de la valeur séméiologique qu'on peut leur accorder : c'est enfin un moyen de mieux comprendre la nature même de l'état de choc et d'essayer de pénétrer son intimité encore mystérieuse.

Une première conclusion, dont l'importance est capitale, s'impose : les modifications vasculo-sanguines sont communes aux trois états de choc que nous avons étudiés. Il suffit de jeter un regard sur les différents tableaux récapitulatifs de nos expériences pour s'en assurer. Les différences constatées, d'un choc à l'autre, sont dans l'ensemble minimales et insuffisantes pour infirmer l'ensemble des résultats. Pareilles constatations concordent d'ailleurs avec celles qui ont été faites par de nombreux expérimentateurs et que nous avons déjà rappelées. Elles concordent également avec celles qui ont été faites au cours d'autres états de choc : c'est ainsi que la chute brutale de la tension artérielle a été observée dans tous les états de choc et considérée comme un de ses éléments essentiels ; c'est ainsi que la chute brutale de la tension artérielle, la leucopénie, les troubles de la coagulation, rassemblés par Widal sous le terme de « colloïdoclasie » ont été retrouvés par lui et ses élèves au

cours de multiples états de choc observés en clinique (asthme, urticaire, hémoglobinurie paroxystique, etc...).

C'est ainsi encore que Dale et Laidlaw ont confirmé l'existence des mêmes modifications (à l'exception des troubles de la coagulation) au cours du choc histaminique. C'est ainsi encore que l'acidose a été décrite par Henderson, Zunz, Cannon, Mc Ellroy au cours du choc traumatique ; que la même acidose a été retrouvée par La Barre à la suite d'injection intra-veineuse d'électrargol chez le cobaye. Il serait facile de multiplier les rappels pour montrer que dans l'ensemble les mêmes modifications vasculo-sanguines ont été observées par de nombreux expérimentateurs au cours d'états de choc différents ; il existe sans doute des divergences, mais elles sont relativement minimales, et nous verrons d'ailleurs que les diverses modifications sont loin d'avoir toutes la même valeur et la même importance. Nous pouvons donc conclure que ces différents états de choc ne sont pas seulement réunis les uns aux autres par le lien fragile d'une apparence trompeuse, par une simple étiquette verbale, mais qu'un syndrome humoral commun en est le reflet, leur confère une certaine unité, et, nous allons le voir, permet d'expliquer en partie leur mécanisme.

* * *

Après avoir affirmé l'existence de modifications vasculo-sanguines au cours des états de choc, reste à apprécier la valeur de chacune d'entre elles et à les interpréter. Les expérimentateurs se sont acharnés à l'étude des modifications vasculo-sanguines dans l'espoir de découvrir tout le mécanisme intime du choc, d'en dégager l'explication, la cause, puisque le trouble de l'état humoral apparaissait essentiel. L'idée était logique, mais il faut reconnaître qu'elle n'a abouti à aucun résultat précis et que le problème de l'origine du choc demeure entier : comme nous l'avons déjà dit, la plupart des modifications vasculo-sanguines ne ont que des conséquences de l'état de choc. Une théorie, comme celle de Behring qui fait découler tous les phénomènes de choc, de l'agglutination des plaquettes, ap-

paraît difficile à défendre : un tel symptôme apparaît tellement accessoire, et d'ailleurs il reste encore à expliquer pourquoi les plaquettes s'agglutinent, autant dire le problème demeure entier. Il peut apparaître plus judicieux de faire de la chute brutale de la tension artérielle la clef de voûte de l'état de choc : sans doute, nous y avons insisté, l'hypotension brutale est un symptôme de premier plan sans lequel on ne pourrait parler d'état de choc, et qui explique un certain nombre de phénomènes observés au cours du choc ; mais reste à expliquer la chute brutale de la tension, et encore une fois le problème reste entier.

Le terme de « colloïdoclasie », créé par Widal qui a très heureusement insisté sur l'importance des modifications sanguines au cours des états de choc, a été l'objet de multiples attaques : il n'est peut-être pas à rejeter, à conditions d'être pris dans son acception la plus large, de modifications humorales. Si, comme d'autres l'ont soutenu à la suite de Widal, on laisse entendre par ce terme que les modifications sanguines traduisent la rupture de l'équilibre des colloïdes du sang, c'est une erreur. Que la rupture des colloïdes du sang soit à l'origine de l'état du choc, c'est une hypothèse qui a été soutenue par Widal et qui apparaît des plus défendables. Mais c'est déformer sa pensée -- une simple lecture de ses travaux suffit pour s'en rendre compte -- que d'interpréter les modifications humorales comme une traduction directe de la rupture d'équilibre des colloïdes plasmatiques. La déformation est poussée plus loin encore quand on veut faire des modifications ainsi déclanchées dans la masse sanguine le point de départ des accidents que constituent la crise.

* * *

Il apparaît au contraire qu'un grand nombre de modifications vasculo-sanguines doivent être interprétées comme la conséquence même de l'état de choc, et en rapport d'une manière directe avec un déséquilibre vago-sympathique brutalement déclanché.

L'importance de la participation du système nerveux dans les phénomènes de choc est aujourd'hui unanimement reconnue. Dès 1880, Schmidt Mulheim avait insisté sur la rougeur et la turgescence des viscères abdominaux après injection de peptone. Dès leurs premières découvertes, Richet et Portier avaient signalé l'importance du système nerveux dans le choc anaphylactique, et considéré l'abaissement de la tension artérielle comme l'effet et non la cause de l'intoxication nerveuse. Les travaux d'Achard et Flandin, ceux de Belin ont confirmé cette importance. Sans doute a-t-elle été discutée par Biedl et Kraus pour qui les troubles vaso-moteurs sont strictement périphériques, sans doute a-t-elle été limitée par Kopackzeweski pour qui le système nerveux central est sans importance dans l'écllosion des phénomènes de choc.

Mais dans l'ensemble, le rôle du système nerveux central est considéré par tous comme important. D'ailleurs, ces dernières années, une série de travaux sont venus préciser ce rôle et montrer que les manifestations les plus impressionnantes du choc étaient liées au système nerveux de la vie végétative : c'est ainsi que la vaso-dilatation, la chute de la pression artérielle, l'hyperactivité de l'appareil sudoripare, les perturbations sphinctériennes, les modifications de fréquence du pouls, sont de toute évidence sous la dépendance d'un déséquilibre vago-sympathique. Arloing et Langeron ont même pu mettre en évidence des phases vagotoniques et sympathicotoniques dans le choc anaphylactique expérimental du cobaye et du lapin.

Nous avons déjà parlé plus haut des importants travaux de Camus et Pagniez, de ceux plus récents de Tinel, de Garrelon et Santenoise ainsi que de la thèse de Henrion inspirée par Tinel. Ces auteurs montrent que l'influence des phénomènes vaso-moteurs est capitale dans le choc. Garrelon et Santenoise insistent sur l'importance du tonus neuro végétatif au cours du choc peptonique ; ils expliquent le rôle du pneumogastrique par une action excito-sécrétoire sur l'appareil thyroïdien provoquant la mise en circulation d'un produit dont la présence dans le sang augmente d'une façon très considérable la sensibilité de l'organisme à l'injection de peptone. Ils démontrent

encore que l'état sympathicotonique antérieur empêche la production du choc.

Tinel, Garrelon et Santenoise insistent sur l'origine nerveuse de la leucopénie en montrant que l'excitation du para sympathique par le réflexe oculocardiaque amène une leucopénie intense, supprimée par l'atropine, renforcée par la pilocarpine, et tout semblable à celle de l'état de choc.

Roger obtient chez le lapin, par des excitations suffisantes du plexus solaire, tous les phénomènes caractéristiques de la crise hémoclasique.

Les travaux de Bouché et Hustin, de Drouet, d'Arloing et Langeron complètent la conception du choc vaso-moteur. Arloing et Langeron, nous l'avons vu, obtiennent des leucopénies analogues par l'injection intra-veineuse de substances très diverses, en même temps qu'ils démontrent par des sections nerveuses, l'emploi d'atropine et de pilocarpine, ou l'action du réflexe solaire, que le phénomène se réduit bien à un brusque déséquilibre vago-sympathique à prédominance de vagotonie.

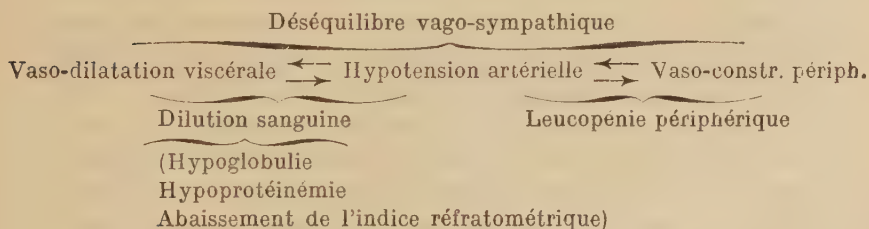
Les observations ou expériences de Flandin, Tranek et Roberti, Decomps, Calvé sont encore venues confirmer l'importance de ce déséquilibre vago-sympathique, et on peut dire que l'unanimité est aujourd'hui à peu près faite sur leur importance.

Il apparaît en effet qu'un grand nombre de modifications vasculo-sanguines relèvent du déséquilibre vago sympathique brutal. La chute brusque de la tension artérielle, connexe de la vaso-dilatation viscérale, est la conséquence majeure de ce déséquilibre. Toute la série des travaux récents, que nous avons rappelés, permet de rattacher la leucopénie périphérique, au même processus.

Il nous semble aussi que la dilution sanguine, observée d'une manière constante au cours de nos expériences, reconnaisse la même origine et relève directement de la vaso-dilatation viscérale et de l'hypotension artérielle. L'hypotension brutale amène la pression capillaire à un chiffre inférieur à la pression osmotique des protéines, et une résorption de liquide interstitiel se produit, c'est-à-dire une dilution sanguine. Cette dilution a pour principale conséquence l'hypoglobulie, l'hypoprotéinémie et l'abaissement de l'indice réfractométrique du sérum.

Nous voyons ainsi que la chute brutale de la pression artérielle joue un rôle de premier plan dans la genèse d'un certain nombre de modifications sanguines, et par son intermédiaire le déséquilibre vago-sympathique lui-même. Les mêmes causes ne régissent pas seulement la répartition des éléments figurés, mais retentissent sur la composition du sang, sur sa concentration, et modifient ainsi son équilibre chimique. Il est vraisemblable d'ailleurs de supposer qu'un certain nombre de modifications chimiques relèvent, comme l'hypoprotéinémie et l'abaissement de l'indice réfractométrique, de la perturbation vago-sympathique.

En tout cas, l'hypotension artérielle, la leucopénie périphérique, auxquelles nous nous proposons d'ajouter la dilution sanguine, sont les conséquences plus ou moins directes, mais indiscutables de déséquilibre vago-sympathique : filiation que le tableau ci-joint essaie de traduire :



* * *

Il est d'autres modifications du sang qu'il est plus difficile de rattacher avec la même certitude au même processus, et sur l'origine desquelles la lumière est moins vive.

Ce sont d'abord les troubles de la coagulation et les modifications des plaquettes. Nous avons déjà vu que les troubles de la coagulation étaient inconstants, qu'ils n'existaient pas dans tous les états de choc ; qu'ils se faisaient dans des sens différents : tantôt hyper, tantôt hypocoagulabilité ; qu'ils dépendaient probablement davantage de la violence du choc, et surtout de la nature de la substance injectée, que de l'état du choc

lui-même. Ils relèvent d'une manière plus directe de la sécrétion par le foie d'une antithrombine ; ce qui ne veut pas dire évidemment que le déséquilibre vago-sympathique n'y joue pas un rôle important, mais ce rôle est plus difficile à mettre en évidence. Il semble que les troubles de la coagulation soient rattachés d'une manière moins intime à l'état de choc ; et ce rang accessoire tient peut-être à ce qu'ils relèvent moins directement du déséquilibre vago-sympathique, à l'inverse des autres modifications déjà étudiées.

Quant aux modifications des plaquettes, il n'est pas moins difficile de prouver leur dépendance directe du déséquilibre vago-sympathique. Nous avons vu qu'elles n'étaient pas constantes au cours des états de choc ; qu'elles étaient davantage en rapport avec la nature de la substance injectée qu'avec l'état de choc lui-même ; qu'elles s'observaient surtout après injection de substances qui provoquent *in vitro* l'agglutination des globulins. Il n'en reste pas moins un fait intéressant ; c'est le parallélisme de la courbe des plaquettes et de celle des globules blancs. On peut évidemment se demander, avec Eberth et Schimmelbusch, si ce ne sont pas des agglutinats de globulins qui englobent des leucocytes, expliquant ainsi la disparition temporaire et simultanée des leucocytes et des globulins. Mais ne peut-on également penser que globulins et leucocytes disparaissent ensemble du sang périphérique, sous l'influence d'une même cause ? Et n'est-il pas logique de rattacher la disparition des globulins comme la leucopénie à une action nerveuse ?

* * *

Restent à expliquer les modifications de l'équilibre chimique du sang. Leur existence mérite d'abord d'être signalée : c'est qu'elle fut longtemps négligée.

Sans doute Blachstein en avait-il soupçonné l'existence. Sans doute Richet les avait-il admises comme importantes, en ajoutant qu'elles étaient inconnues. Sans doute, en 1910, Henderson avait démontré l'existence d'acidose au cours du choc chirurgical. Et Achard et Feuillée s'étaient attachés à l'étude de quelques

modifications chimiques, modification de taux du sucre et des bicarbonates en particulier.

Mais sous l'influence de Widal et son école, leur étude fut laissée dans l'ombre. Widal, interprétant l'état de choc comme relevant d'une altération purement physique de certains constituants normaux du plasma, comme une brusque rupture de l'équilibre colloïdal des humeurs, a laissé de côté l'étude des phénomènes chimiques. Déclarant inefficace toute explication chimique du choc, rejetant l'idée d'une intoxication, repoussant, à propos du choc anaphylactique, la théorie de l'apotoxine de Richet, il a déclaré que le choc était un phénomène purement physique et qu'il n'est nullement une perturbation de l'équilibre chimique cellulaire. Sans doute l'hypothèse d'une rupture brutale de l'équilibre colloïdal est-elle parfaitement défendable, sans doute une explication chimique du choc n'a-t-elle à son appui aucune démonstration probante : il est certain que l'hypothèse d'une intoxication à l'origine du choc n'est plus guère admise, et Widal eut le grand mérite d'y insister.

Mais ce serait évidemment aller trop loin que de rejeter toute perturbation de l'équilibre chimique au cours du choc et de refuser droit de cité aux modifications chimiques du sang. Sans vouloir faire de cette perturbation et de ces modifications l'explication du choc, il serait contraire à l'évidence de nier leur existence. Il est possible que ce ne soit pas une perturbation de l'équilibre chimique qui soit à l'origine du choc, il n'en reste pas moins qu'elle est à coup sûr une des conséquences du choc. En résumé, c'est un problème à deux faces : les modifications de l'équilibre chimique cellulaire considérées comme explication du choc, et comme conséquence du choc. Widal s'est occupé de la première face du problème : il l'a résolu par la négative. C'est un point sur lequel nous reviendrons en étudiant l'origine du choc ; reste la seconde face du problème, les modifications de l'équilibre chimique considérées comme conséquence du choc, ou d'une manière plus générale la constatation de modifications chimiques, leur valeur et leur interprétation.

D'ailleurs d'une manière également générale, il apparaît difficile de séparer phénomènes physiques et phénomènes chimiques. Il existe dans le milieu humoral un équilibre physico-chimique

impossible à dissocier, tel que des modifications de l'état physique entraînent des modifications de l'état chimique et inversement.

Les conséquences de la dilution sanguine sur l'équilibre chimique cellulaire confirment pleinement l'union des deux sortes de phénomènes. En effet l'hypoprotéinémie et l'abaissement de l'indice réfractométrique relèvent des modifications de volume du sang et sont ainsi la conséquence indirecte du déséquilibre vago-sympathique.

Il est probable que d'autres modifications de l'équilibre chimique humoral ressortissent à la même cause. Et on conçoit que certaines modifications de l'état physique du sang telle que la diminution de la tension superficielle du plasma, et les variations de la viscosité du sérum, sur laquelle ont insisté Zunz et La Barre, Kopaczewski, l'abaissement du point de congélation, qui a retenu l'attention de Segale, ou d'autres modifications de l'état physique que nous ne connaissons pas, puissent retentir sur l'équilibre chimique humoral. Il est vrai qu'à raisonner sur des données aussi imprécises et mal connues, on peut avec facilité renverser le problème et se demander si dans certains cas ce ne sont pas les modifications chimiques qui retentissent sur l'état physique. Hypothèse logique quand on connaît l'intrication de tous ces phénomènes entre eux. D'ailleurs nous connaissons mal encore les lois qui régissent l'équilibre chimique cellulaire ; nous ignorons le rôle des substances qui en font partie : si nous connaissons à peu près quelques-unes de leurs répartitions, nous ignorons les conditions de ces répartitions ; si nous savons qu'il existe à l'état normal un équilibre physico-chimique d'une irréprochable constance, qui à chaque instant est entretenu automatiquement, nous en ignorons le mécanisme intime. Dans un pareil domaine, les hypothèses sont aussi faciles que les vérifications difficiles. Aussi devons-nous nous contenter de constater l'existence de modifications chimiques du sang et de ne pas aller plus loin ; il devient très délicat de vouloir les interpréter, et c'est un terrain sur lequel il ne faut s'avancer qu'avec la plus grande prudence.

On ne peut manquer pourtant d'être frappé par l'existence de rapports qui unissent certaines modifications du sang. Ainsi en

est-il de l'hypocalcémie et de l'incoagulabilité. Ainsi en est-il de la dilution sanguine qui entraîne d'autres modifications que l'hypoprotéinémie et l'abaissement de l'indice réfractométrique. Sans doute nous ne pouvons tenir compte à cet égard des modifications du taux des chlorures, puisque ces modifications relèvent essentiellement d'un transfert de chlore du plasma aux globules, et d'ailleurs le taux des chlorures du sang est plutôt augmenté que diminué. Mais nous avons déjà vu que l'abaissement du taux du phosphore était pour une part parallèle à l'hypoprotéinémie : le taux des phosphoprotéines diminue en effet en même temps que celui des protéines totales. Pour un motif analogue, du fait de l'existence de phosphatides qui se rangent parmi les lipoïdes, l'abaissement du taux du phosphore est parallèle aussi à l'abaissement du taux des lipides.

Le retentissement de modifications chimiques les unes sur les autres apparaît encore probable dans d'autres cas. C'est ainsi qu'on ne peut manquer de rapprocher hypolipémie et hypophosphatémie d'une part, hypolipémie et hypocholestérinémie d'autre part. De même le contraste entre l'abaissement du taux du calcium et la conservation du taux du potassium n'est pas fait pour étonner quand on connaît le rôle différent et antagoniste de ces deux substances.

Mais surtout les rapports qui unissent l'état d'acidose aux autres modifications chimiques apparaissent importants. C'est ainsi que l'hypocalcémie et l'abaissement de la réserve alcaline nous ont toujours paru suivre une marche parallèle. C'est ainsi que l'acidose régit la répartition des chlorures, entre plasma et globules. C'est ainsi que la diminution des phosphates alcalins est vraisemblablement liée au même état d'acidose. Mais nous avons vu que la connaissance de ces rapports était loin d'avoir épuisé le problème : sont-ce les modifications de l'équilibre chimique qui déclenchent l'acidose, ou au contraire est-ce l'acidose qui modifie l'équilibre chimique humoral ? Ne peut-on se demander aussi si la chute brutale de la tension artérielle et la dilution sanguine consécutive ne sont pas à elles seules suffisantes pour déclencher l'acidose ?

La vérité, c'est que l'étude des modifications chimiques humérales demeure remplie d'obscurités et d'incertitudes. Un certain

nombre d'entre elles sont relativement faciles à expliquer : elles apparaissent secondaires et accessoires, relevant soit de la dilution du sang, soit d'une autre modification de l'état physique du sang, soit d'une autre modification de l'équilibre chimique. Mais un certain nombre de modifications chimiques ne peuvent qu'être constatées sans explication : telles sont l'augmentation de l'azote non protéique, l'hypolipémie et l'hypocholestérinémie, l'hyperglycémie, l'hypocalcémie. Dans l'état actuel de la biochimie et de la chimie cellulaire, il est difficile de les interpréter et par conséquent impossible de les apprécier à leur valeur. Mais qui vient par exemple nous affirmer que l'hypoprotéinémie ne soit qu'une conséquence de la dilution sanguine, et qu'en réalité une destruction ou une floculation partielle des colloïdes ne constitue pas un facteur associé qui doive entrer en ligne de compte pour l'expliquer ? Contentons-nous pour le moment de constater ces modifications importantes de l'équilibre chimique humoral : peut-être quand les phénomènes biochimiques seront mieux connus, laisseront-elles éclater une valeur qui échappe actuellement et nous aideront-elles à comprendre mieux le mécanisme intime du choc.

Les recherches que nous avons faites sur la nocivité du sang et du sérum pendant l'état de choc, nous laissent un résultat négatif important, mais nous convient à la même prudence quant à l'interprétation des résultats positifs. Nous n'avons pu reproduire le choc en partant du sang ou du sérum : les modifications de la nocivité sont donc insuffisantes pour expliquer le choc et c'est un argument important contre l'idée d'une intoxication véritable à l'origine du choc.

Quant aux modifications discrètes de la nocivité que nous avons constatées, il faut les interpréter, avec un certain nombre d'autres modifications du sang, comme une conséquence de l'état de choc, et surtout comme une conséquence de certaines modifications chimiques : l'augmentation de l'azote non protéique nous a paru un facteur déterminant de premier plan de cette augmentation de nocivité.

Même en admettant que la plupart des modifications du sang ne soient que le reflet de l'état de choc, il reste encore à déterminer leur valeur en tant que critère et test de l'état de choc, il reste à évaluer la valeur pratique. On leur a en effet reproché de constituer des réactions communes et banales, rencontrées dans de multiples états physiologiques et pathologiques, perdant de ce fait tout intérêt et ne pouvant servir de critère à l'état de choc. Certaines de ces manifestations ont été l'objet d'attaques plus particulières, entre autres la leucopénie (Delbecq). C'est un point qui vaut certes la peine d'être discuté : il faut se demander si les modifications vasculo-sanguines permettent de distinguer le choc anaphylactique des autres chocs ; si ces modifications ne sont pas trop banales pour avoir une valeur quelconque ; si enfin certaines ne sont pas plus importantes que d'autres et si on peut établir entre elles une échelle de valeurs.

A la première question, la réponse est facile et évidente. Les modifications du sang au cours du choc séro-anaphylactique sont semblables à celles du choc protéique. Il est impossible d'établir une discrimination quelconque, et la conséquence s'impose qu'on ne peut établir le diagnostic de choc anaphylactique sur le seul résultat de l'examen du sang. Il n'existe, parmi les modifications vasculo-sanguines, y compris l'éosinophilie, aucune qui soit spécifique de l'anaphylaxie. Et c'est ailleurs qu'il faut chercher les tests de l'anaphylaxie. Si le diagnostic d'état anaphylactique est évident dans les conditions expérimentales où les injections préparantes et déchainantes sont parfaitement établies quand à la dose de la substance, à la voie de pénétration des injections, aux intervalles de temps qui séparent ces mêmes injections, le diagnostic est infiniment plus délicat en anaphylaxie humaine. On est alors obligé d'avoir recours à des tests spéciaux : épreuve de l'anaphylaxie passive, ou mieux épreuve de Prausnitz Kustner. En résumé, Valléry-Radot, Langeron et d'autres y ont encore insisté récemment, les modifications du sang, si elles peuvent être considérées comme un critère d'état de choc, ne constituent certainement pas un critère du choc anaphylactique.

Mais sont-elles vraiment un critère de l'état de choc ? Il

semble que oui, à condition de ne pas asseoir son diagnostic sur un seul symptôme, et de savoir distinguer entre les différentes modifications dont la valeur est inégale.

C'est ainsi que la chute brutale de la tension artérielle est un signe d'importance capitale, signe indispensable sans lequel on ne peut parler d'état de choc. Il est nécessaire, au cours de toute étude expérimentale, de vérifier la production d'un état de choc par une inscription de la courbe de pression artérielle. La brutalité de la chute est un élément non moins indispensable qui permet d'éliminer d'autres causes d'hypotension par exemple celle qui serait due à une importante hémorragie. Encore faut-il savoir que d'autres causes toxiques ou infectieuses voire même une hémorragie importante et soudaine, peuvent quelquefois déclancher une hypotension brutale accompagnée du cortège habituel de phénomènes brutaux, et pouvant simuler un état de choc véritable. Il en serait ainsi pour certains auteurs dans le choc traumatique qui n'aurait rien à voir avec un état de choc véritable : l'hypotension et les signes de collapsus cardiaque qu'on y observe relèveraient seulement de la déperdition de sang. D'après Santy, d'après Leriche et Fontaine le meilleur moyen d'éviter le soi-disant choc chirurgical est d'assurer avec minutie l'hémostase opératoire et d'éviter toute perte de sang. Il n'en reste pas moins qu'en pareil cas, l'hypotension, tout en étant aussi importante que celle qu'on observe dans les états de choc que nous avons expérimentalement étudiés se déclanche pourtant avec une brutalité moindre.

Est-ce à dire qu'une hypotension importante et brutale suffit à affirmer l'existence d'un état de choc ? On peut l'admettre si on admet que le caractère essentiel du choc est de traduire un déséquilibre brutal vago-sympathique à l'origine duquel il peut y avoir de multiples causes, et que la vaso-dilatation sanguine, ainsi que le dérèglement brutal du mécanisme régulateur de la tension artérielle sont les conséquences essentielles de ce déséquilibre.

Pourtant il peut être intéressant d'associer à la constatation de la chute brutale de la tension artérielle, celle d'autres modifications vasculo-sanguines. Mais naturellement elles n'ont de valeur qu'à condition d'être associées à l'hypotension.

Il en est ainsi de la leucopénie, parcellaire, régionale, périphérique, qui relève d'une inégalité de répartition des leucocytes. Non seulement elle n'a de valeur qu'associée à l'hypotension brutale, mais encore il faut savoir qu'elle est inconstante. Il ne faut pourtant pas lui refuser toute valeur. Elle relève à peu près directement de la perturbation vago-sympathique et à ce titre elle est assez intimement associée à l'état de choc. Le véritable reproche qu'on puisse lui adresser, c'est d'être trop banale, de survenir sous l'influence de causes multiples, comme l'ont montré Tinel, Arloing et Langeron (réflexe oculo-cardiaque, injection de substances diverses), et dans de multiples conditions qui n'ont rien à faire avec l'état de choc. C'est pourquoi on ne peut la prendre en considération que lorsqu'elle est associée à l'hypotension brutale.

La dilution sanguine offre surtout un intérêt théorique du fait qu'elle représente une des conséquences les plus importantes de l'état de choc et qu'elle explique en partie les modifications de la composition du sang. Mais son intérêt pratique est beaucoup moindre : il faut, pour la mettre en évidence, des recherches longues et délicates. Seule l'hypoglobulie pourrait à la rigueur offrir un certain intérêt pratique, mais sa discrétion rend sa constatation assez difficile.

Les modifications des plaquettes vont de pair, semble-t-il, avec la leucopénie, mais la recherche de la disparition des plaquettes et leur numération demandent un travail délicat et laborieux. Quant aux troubles de la coagulation, ils paraissent moins intimement liés à l'état de choc que les manifestations précédentes : mais leur fréquence relative, la facilité avec laquelle on les constate, leur confère un certain intérêt pratique, et leur constatation, associée à celle de l'hypotension brutale n'est pas dépourvue d'intérêt.

Reste à apprécier la valeur pratique des modifications chimiques du sang. Nous avons vu que ces modifications se plaçaient à part : en effet on ne les explique que partiellement, et il est à peu près impossible de préciser l'origine d'une hypolipémie, d'une hypocalcémie, d'une hyperglycémie, d'un état d'acidose, constatés au cours des états de choc. De tels dosages sont d'autre part assez longs à exécuter. Aussi la valeur pratique

de telles modifications est-elle à peu près nulle. Par contre, leur intérêt doctrinal apparaît considérable : de telles perturbations de l'équilibre physico-chimiques du sang sont importantes à constater, et il sera utile de dégager leur universalité au cours des différents états de choc. Enfin, cet intérêt est appelé à revêtir une envergure nouvelle quand les lois de l'équilibre physico-chimique humoral seront mieux connues et qu'on pourra interpréter de telles manifestations.



D'ailleurs si on reproche souvent à l'ensemble de ces modifications d'être banales, n'est-ce pas parce que l'état de choc est lui-même relativement banal ? On peut actuellement définir ainsi l'état de choc : c'est essentiellement une perturbation vago-sympathique qui se traduit par des phénomènes d'apparition brutale et de disparition soudaine et définitive, phénomènes vaso-moteurs, sudoraux, pilo-moteurs, etc... La vaso-dilatation viscérale et la chute de la pression artérielle en sont les manifestations les plus importantes. L'hypotension brutale facile à constater et à mesurer constitue le meilleur critérium expérimental de l'état de choc. Les modifications vasculo-sanguines sont, pour une grande part, la conséquence de cet état : dilution sanguine, hypoglobulie, leucopénie, agglutination des plaquettes, abaissement de l'indice réfractométrique, hypoprotéinémie. D'autres modifications du sang, surtout chimiques existent également, intéressantes à constater, difficiles à interpréter.

Les causes de ce déséquilibre brutal vago-sympathique peuvent être multiples. Les chocs que nous avons étudiés sont consécutifs à l'injection intra-veineuse de substances protéiques. Mais les voies d'introduction, la nature des substances injectées peuvent être différentes. Des substances autres que les substances protéiques peuvent déclancher un état de choc. On a même pu incriminer l'action du froid, d'agents microbiens, d'un traumatisme (Nous avons vu d'ailleurs les réserves qu'il convenait de faire sur la réalité du choc traumatique).

Pareille définition est incomplète. Elle ne va pas au delà du déséquilibre vago-sympathique qui en réalité n'est lui-même qu'un phénomène secondaire. Il est probable que cette définition sera modifiée et complétée, quand on pénétrera mieux le mécanisme du choc, quand on remontera plus haut à son origine ; il est possible que l'état de choc perde alors cette unité apparente qui n'est peut être faite que de notre ignorance. Mais à l'heure actuelle il est impossible de distinguer les uns des autres les différents chocs, non seulement après avoir observé leurs manifestations apparentes mais encore après avoir étudié leurs réactions vasculo-sanguines respectives.

LE PROBLÈME DE L'ORIGINE DU CHOC

Dans le déclenchement de l'état de choc, la phase la plus intéressante est celle qui est antérieure au déséquilibre vago-sympathique et qui conditionne ce dernier. La perturbation vago-sympathique, avec toutes les répercussions qu'elle déclenche ne représente que la phase terminale, cataclysmique, la plus bruyante mais non la plus importante. Mais le grand problème intéressant en présence de l'état de choc, c'est de remonter à son origine, c'est d'essayer de mettre à jour le mécanisme intime qui le conditionne.

Pour résoudre ce problème, c'est en vain que nous interrogeons ce qui se passe dans le milieu humoral. La plupart des modifications du sang sont des conséquences de l'état de choc ; quelques-unes restent qui sont mal connues et difficiles à interpréter. C'est à se demander si l'origine du choc est vraiment dans le milieu humoral circulant.

Certains auteurs n'ont pas manqué en effet de chercher ailleurs que dans le torrent circulatoire l'origine de l'état de choc. Nous avons déjà vu que Richard Weil attribuait un grand rôle à l'atteinte hépatique au cours du choc anaphylactique. Il est certain que le foie est touché au cours des états de choc : les troubles de la coagulation, souvent importants, en sont les témoins incontestables.

Weil constate une congestion très intense du foie au cours du choc anaphylactique. Mais cette congestion hépatique n'est en réalité qu'un cas particulier d'une vaso-dilatation viscérale très intense généralisée à tous les organes, et on peut se demander si les lésions constatées par Weil ne sont pas tout simplement une conséquence du choc qu'elles n'expliquent en rien.

Les altérations ayant pour siège d'autres organes ont été

incriminées. C'est ainsi que Boughton constate, chez les animaux mourant d'un choc anaphylactique grave ou chez les animaux immédiatement sacrifiés aussitôt après l'injection déchaînante, des lésions dans les petites artères du foie, de la rate, des reins et du cœur. Il est évidemment difficile d'affirmer que ces lésions sont autre chose que des lésions secondaires à l'état de choc.

D'autres encore, avec Schultz et Dale, défendent, à propos de l'origine du choc, surtout du choc anaphylactique, la théorie cellulaire. L'expérience suivante de Schultz est à la base de cette théorie : quand on introduit un peu d'antigène (tel du sérum de cheval) dans un bain de liquide de Ringer, maintenu à 37° et où plonge un fragment d'intestin ou de corne utérine provenant d'un cobaye qui a été sensibilisé vis-à-vis de ce même antigène, on constate aussitôt des contractions manifestes. Au contraire, la même expérience menée avec les organes d'un cobaye normal montre l'absence de toute contraction. La conclusion qui semble se dégager d'une telle expérience, c'est que l'éclosion du choc a pour siège d'élection l'intimité même des cellules et non pas le milieu humoral circulant.

Les partisans de la théorie cellulaire invoquent encore en sa faveur des faits relatifs à l'anaphylaxie passive. En effet souvent l'anaphylaxie passive demande un certain délai pour s'installer, alors même que l'antigène est introduit directement dans la circulation. C'est ainsi qu'un cobaye auquel on a injecté par voie veineuse du sérum actif sur le sérum de cheval ne devient sensible à celui-ci qu'après quelques heures.

Dale constate encore que la musculature lisse d'un animal sensible qu'on a eu soin de désensibiliser, ne se contracte pas au contact de l'antigène comme il l'eut fait si on ne lui avait conféré l'état d'antianaphylaxie, et il conclut qu'anaphylaxie et antianaphylaxie ont pour siège essentiel l'intimité des cellules.

Il est certain et les expériences indiscutables que nous venons de rapporter le prouvent, que des modifications cellulaires intimes interviennent au cours des phénomènes de choc. Puisque l'état de choc est une manifestation générale, il est logique que l'intimité même de tous les tissus entre en réaction pour une part. Mais il paraît difficile de refuser un rôle au milieu

humoral circulant et même de ne pas lui attribuer le rôle le plus important.

Remarquons d'abord que les arguments de la théorie cellulaire s'appliquent surtout à l'anaphylaxie, et plus particulièrement au premier temps de l'anaphylaxie, à l'état de sensibilisation. Les expériences relatées montrent que l'état de sensibilisation installé lentement a imprégné l'intimité cellulaire elle-même de tous les tissus et organes, et il serait d'ailleurs étonnant qu'il en soit autrement dans un tel processus auquel le temps n'a pas manqué pour pénétrer tout l'organisme et y marquer son empreinte. Mais qu'est-ce qui prouve que le déclenchement du choc lui-même ait pour siège électif cette même intimité cellulaire et tissulaire ?

Au contraire n'est-il pas plus logique de supposer qu'un phénomène aussi brutal que le choc, développé avec une rapidité quasi instantanée, doit avoir comme siège électif de son origine le milieu humoral circulant ? Seule la théorie humorale rend compte de la brutalité avec laquelle le choc se déclanche, de la rapidité avec laquelle il évolue. Aussi a-t-elle rallié la majorité des suffrages des physiologistes, et les travaux de Richet, Friedman, Friedberger, Bordet, Widal, Besredka, Kopaczewski, Lumière s'accordent pour affirmer que l'origine du choc a pour siège essentiel le milieu plasmatique : autant ces auteurs s'opposent quand ils s'efforcent de préciser les faits et quand ils essaient d'expliquer ce qui se passe dans le sang, autant s'accordent-ils tous sur l'origine humorale du choc.

Ce n'est évidemment pas parce que les recherches sur les modifications du milieu humoral ne paraissent mettre en évidence que des modifications secondaires à l'état de choc, que l'origine même de ce choc ne réside pas dans ce même milieu humoral. Mais en face de la carence fournie par l'examen du sang ou de l'obscurité qui entoure encore les réponses fournies par cet examen, on en est réduit à formuler des hypothèses. Elles sont d'autant plus nombreuses que le problème a passionné depuis trente ans physiologistes et médecins, d'autant plus nombreuses que faciles à émettre et difficiles à vérifier. Nous n'avons d'ailleurs nullement l'intention de présenter un historique de la question et de détailler les nombreuses théories qui s'efforcent

de résoudre le problème. Nous voudrions plutôt montrer comment on peut concevoir les modifications du milieu humoral qui sont à l'origine des accidents.

* * *

Il nous faut d'abord éliminer rapidement l'hypothèse d'une intoxication à l'origine des états de choc. Au début des recherches expérimentales sur ce sujet, elle fut volontiers admise. C'est l'hypothèse de Ch. Richet sur l'apotoxine, poison du choc anaphylactique, qui résulterait de l'union de la toxigénine et de l'antigène. Ce sont les premiers travaux de Friedberger, dans lesquels il exposait l'idée d'un poison anaphylactique résultant de la désintégration de l'antigène sous l'influence des produits actifs du sérum, anticorps, alexine, etc...

L'hypothèse d'une intoxication n'est plus guère admise aujourd'hui, du moins dans son sens habituel d'action nocive exercée par un agent exogène qui réalise avec les protoplasmes cellulaires des combinaisons chimiques incompatibles avec le fonctionnement normal. Toute une série de faits s'oppose à pareille hypothèse : la brutalité des accidents, leur intensité extrême et surtout leur dissipation rapide écartent déjà de l'idée d'une intoxication. Les accidents apparaissent identiques quelle que soit la substance injectée, alors que dans une intoxication les effets varient suivant le toxique en cause. Non seulement les manifestations apparentes, mais encore les lésions anatomopathologiques et les modifications du sang apparaissent sensiblement identiques quelle que soit la substance injectée : une telle absence de spécificité n'est guère encore en faveur d'une intoxication. Besredka s'aperçoit qu'une dose minime et unique de la substance déchaînant suffit à vacciner contre le choc, et il s'étonne à juste titre qu'un poison injecté à dose non mortelle puisse préserver l'animal contre une dose sûrement mortelle de ce même poison. Cette constatation, formulée par Besredka à propos du choc anaphylactique, a été également faite par Biedl et Kraus à propos du choc peptonique. Depuis qu'on sait que la « skeptophylaxie » n'a même pas besoin d'être spécifique

pour être efficace, l'hypothèse d'une intoxication apparaît plus invraisemblable encore.

Widal et ses élèves ont heureusement synthétisé les nombreuses objections qu'on ne pouvait manquer d'opposer à une telle théorie et leurs travaux ont contribué, ainsi que ceux de Bordet et de Besredka à la rejeter définitivement. Tout récemment encore Tzanck a rassemblé dans un tableau schématique les caractères essentiels qui opposent intoxications et intolérances, intolérances auxquelles cet auteur rattache un certain nombre d'états de choc observés en clinique.

En présence de tous ces caractères propres aux états de choc, l'hypothèse d'une intoxication est formellement rejetée, et une conclusion s'impose, qui a été formulée par Bordet le premier : « le poison vient du sérum lui-même ». Evidemment il ne s'agit pas d'un poison véritable, et il semble même préférable de rejeter un tel mot qui risque de prêter à confusion. Mais l'idée émise par Bordet est que l'origine du choc est dans le sérum et qu'elle relève d'une modification propre au sérum. Les substances injectées ne sont en quelque sorte que des prétextes au déclenchement du choc, elles n'agissent pas directement. Tous les caractères des états de choc, énumérés plus haut, en même temps qu'ils écartent l'idée d'une intoxication, invitent à admettre l'origine sérique du choc qui seule peut rendre compte de la brutalité des accidents, de leur disparition, de leur identité quelle que soit la substance injectée, et de la protection réalisée par l'injection d'une dose minime.

Les opinions des différents expérimentateurs divergent quand il s'agit de préciser en quoi consiste une telle modification du sérum : mais plutôt que d'insister sur ces divergences, nous voudrions montrer que tous sont d'accord sur une idée commune, retrouvée dans toutes les théories, c'est que ce sont des modifications de l'état physique du plasma ou du sérum qui sont à l'origine du choc.

* * *

Les accidents de choc peuvent-ils être déclanchés par des modifications physiques du sérum ? On sait que la composition

du sérum est d'une complexité remarquable. La connaissance des substances susceptibles d'être caractérisées ou dosées par l'analyse chimique, ne donne qu'une idée imparfaite de cette composition. Le plasma présente un certain nombre de propriétés dont la démonstration demande le plus souvent à être mise en lumière par une véritable expérience. C'est ainsi, par exemple, qu'on apprécie la présence dans les humeurs de principes qui stimulent l'activité des globules blancs : par l'étude *in vitro* de la phagocytose que les leucocytes vivants sont capables d'accomplir dans le sérum étudié, on mesure le pouvoir leuco activant des humeurs (Achard et Foix). La recherche des agglutinines, précipitines, bactériolysines, hémolysines, anticorps, antitoxines, immunisines, antiagglutinines, et antilyssines, nous apprend qu'il existe dans le sérum des propriétés diverses qui jouent un rôle des plus importants dans la lutte contre les éléments hétérogènes et dans le mécanisme de l'immunité. Autant de principes qui sont impondérables, qu'on ne peut isoler, qu'on met en évidence par des moyens détournés, en essayant l'action du sérum sur une cellule, un élément microbien, un antigène, une toxine.

On ne peut d'ailleurs manquer de se demander comment tant de propriétés différentes subsistent les unes à côté des autres, sans qu'elles réagissent les unes sur les autres pour s'annihiler ou se détruire : comment elles arrivent à conserver leur indépendance et à demeurer intactes dans un tel chaos apparent. Ces diverses propriétés semblent en réalité liées aux supports colloïdaux ; et cette fixation sur les particules colloïdales sous forme de complexes, résulte des phénomènes d'adhésion moléculaire qu'on désigne sous le nom d'adsorption. Peut-être chacune de ces propriétés est-elle isolée par des cloisonnements colloïdaux qui gênent les phénomènes de diffusion capables de troubler les réactions voisines. En tout cas, il suffit de troubler l'équilibre colloïdal pour modifier les propriétés que nous venons d'envisager. On sait par exemple, qu'il suffit de chauffer un sérum à 56° pour supprimer l'alexine indispensable à la mise en jeu de certains anticorps.

En résumé, « l'équilibre colloïdal du plasma dans les conditions normales stabilise un certain nombre de propriétés qu'on

parvient à dissocier en troublant cet équilibre » (Achard). C'est ainsi que détachées du complexe colloïdal, peuvent apparaître des propriétés toxiques du sérum. Ces propriétés, préformées, mais latentes parce qu'elles ne peuvent se manifester dans le plasma normal, sont susceptibles d'apparaître dans certaines conditions où le complexe colloïdal est troublé. Achard a proposé de leur donner le nom de « propriétés cryptotoxiques du sérum ».



L'existence de propriétés cryptotoxiques dans le plasma ou le sérum normal est prouvée par de nombreuses expériences. Les expériences de Delezenne et de Mlle Ledebt sont à ce point de vue des plus intéressantes. Les auteurs ont montré que le venin n'agit pas directement sur les globules, mais sur le sérum ; il ne se modifie pas pendant la réaction et on le retrouve intact à la fin de celle-ci. Son effet consiste à détacher du sérum une substance active hémolytique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther, qui résiste à la température d'ébullition et sur laquelle n'agit nullement le sérum antivénimeux.

Achard et Foix ont pu extraire des sérums de l'homme et du chien une substance du même ordre : elle hémolyse les globules de chien qui sont particulièrement fragiles. Son activité se manifeste après le chauffage à 56° qui fait disparaître une substance antagoniste présente dans le sérum frais.

Mais il n'existe pas seulement dans le sérum normal des propriétés hémolytiques : on y décèle encore de véritables propriétés cryptotoxiques, c'est-à-dire des propriétés qui, libérées dans certaines conditions, provoquent des accidents foudroyants, si on injecte le sérum aux animaux. C'est ainsi que de nombreux expérimentateurs ont provoqué des accidents foudroyants semblables aux accidents de choc étudiés au cours de ce travail, à l'aide d'un sérum normal.

Les anaphylatoxines, découvertes par Friedberger, représentent une des premières réalisations de ce genre. Friedberger mélange du sérum de mouton (précipitogène) avec de la préci-

pitine (sérum de lapin anti-mouton). Puis il fait agir le précipité ainsi obtenu et bien lavé sur du sérum frais de cobaye. Le mélange est laissé 12 heures au repos et centrifugé le lendemain. La partie supérieure liquide est séparée du précipité et on s'aperçoit qu'elle est éminemment toxique : injectée dans les veines d'un cobaye, elle le tue en quelques instants au milieu de signes de choc suraigu. Il est nécessaire que le sérum frais de cobaye n'ait pas été chauffé : l'effet toxique disparaît si on fait agir le précipité sur un sérum préalablement chauffé à 55°. L'alexine, fraîche, naturelle, est donc indispensable.

Friedberger pensa avoir isolé une substance nouvelle, résultat de la combinaison du précipité et de l'alexine du sérum frais, et avoir ainsi établi les différentes phases du choc anaphylactique : la sensibilisine ou précipitine se combinant lors de la seconde injection avec l'antigène donnant naissance à un précipité : le précipité et l'alexine du sang circulant se combinant entre eux pour former l'anaphylatoxine et déclancher les accidents anaphylactiques.

En réalité il s'agit dans l'expérience de Friedberger d'une simple modification physique du sérum, qui entraîne la libération de propriétés cryptotoxiques, préformées et latentes antérieurement, sans qu'interviennent de véritables réactions chimiques. Les expériences que nous allons maintenant relater vont en apporter la preuve.

Friedberger et Goldschmidt montrent qu'on peut obtenir les mêmes résultats à l'aide de microbes mélangés à leurs sérums spécifiques ; les précipités, formés par ces mélanges, étaient lavés à l'eau physiologique, additionnés de sérum frais de cobaye puis centrifugés après 12 heures de contact ; la partie surnageante du liquide, injectée dans les veines de cobaye, provoquait des accidents graves de choc suraigu.

On s'aperçut bientôt qu'on pouvait obtenir des effets toxiques en s'écartant davantage encore du premier schéma tracé par Friedberger.

Friedman ayant mis en contact du sérum frais de cobaye avec des globules rouges sensibilisés, constata que ce sérum acquérait des propriétés toxiques et tuait le cobaye au milieu d'accidents foudroyants.

Plus encore, Keysser et Wassermann ont obtenu les mêmes effets en supprimant l'antigène et en mettant simplement le sérum frais de cobaye avec une substance inerte telle que du sulfate de baryum ou de la poudre de Kaolin. Muttermilch avec du Kaolin et du talc, Nathan avec de l'inuline, Dorr et Pick par simple filtration du sérum à la bougie de Berkefeld obtiennent les mêmes effets. Bauer montre qu'après élimination des sensibilisatrices par dialyse, le sérum Kaoliné n'en devient pas moins toxique.

La conclusion qui s'imposait en présence de ces divers résultats était qu'aucun élément spécifique n'intervenait dans de telles réactions. Ritz et Sachs soulevèrent une hypothèse fort logique en admettant l'existence dans le sérum d'une simple adsorption de propriétés antagonistes et la mise en liberté de propriétés toxiques qui n'étaient plus empêchées d'agir. Dorr et Muttermilch soulevèrent la même hypothèse. Muttermilch constata même que le sérum devenu toxique pouvait être neutralisé par l'adjonction de sérum frais et pensa que cette adjonction rétablissait l'équilibre troublé par l'adsorption préalable. Les expériences de Bordet permirent mieux encore de concevoir ces effets toxiques comme la conséquence de simples phénomènes d'adsorption. Bordet ajouta de la gélose à du sérum frais de cobaye, laissa les deux substances au contact pendant 2 heures, centrifuga pour débarrasser complètement le mélange de la gélose, et constata que le sérum alors injecté au cobaye le tuait en quelques minutes dans un tableau de choc.

Enfin, Besredka, Strobel et Jupille ont apporté des données d'un intérêt primordial sur la question des sérums ainsi modifiés. En versant du sérum frais à la surface d'un tube de gélose peptonée incliné, ils ont pu obtenir un liquide toxique qui avait tous les caractères de l'anaphylatoxine et qu'ils ont appelé peptotoxine. Ils conclurent d'ailleurs que dans l'expérience de Friedberger sur l'anaphylatoxine typhique, c'est à la peptone adsorbée par des bacilles pendant leur développement sur la gélose qu'était due l'apparition de la propriété toxique.

L'identité de toutes ces actions toxiques obtenues avec les anaphylatoxines et les peptotoxines est prouvée par la technique des vaccinations subintrantes de Besredka : on peut préserver

les animaux contre l'anaphylatoxine avec de petites doses de peptotoxine et de peptone, contre la peptotoxine avec l'anaphylatoxine, contre la peptone enfin avec l'anaphylatoxine ou la peptotoxine.

En résumé, un fait primordial se dégage de ces expériences : un sérum normal est rendu toxique à l'aide de modifications dont les phénomènes physiques paraissent responsables, et qui semblent consister en une libération de propriétés cryptotoxiques.

* * *

Mais la libération de propriétés cryptotoxiques du sérum dont l'existence est nettement démontrée, joue-t-elle un rôle dans les phénomènes de choc ? Et a-t-on le droit d'assimiler ce qui se passe *in vivo* à ce qui se passe *in vitro* ? C'est une assimilation plausible, mais dont une démonstration rigoureuse n'est évidemment pas possible. Il est pourtant logique de penser que la peptone agit dans le sang vivant comme le fait *in vitro* dans le sérum la peptotoxine.

« La ressemblance des effets toxiques produits par des modifications qu'on réalise *in vitro* dans l'équilibre colloïdal du sérum et de ceux qu'on détermine *in vivo* par l'introduction dans l'organisme de substances qui probablement troublent aussi cet équilibre, d'une manière analogue » (Achard) permet de croire à un mécanisme semblable. C'est d'ailleurs l'opinion d'un grand nombre de physiologistes. Bordet pense par exemple que l'élément toxique est préformé dans le plasma, que sa présence est masquée parce que le liquide contient d'autre part une substance antagoniste et que précisément celle-ci est adsorbée et rendue inactive au cours du choc. Novy et Kruif soutiennent la même opinion. Doerr pense qu'il existe dans le sérum frais de cobaye une substance toxique et une autre substance antagoniste qui masque la précédente. Lorsqu'on met des microbes ou des précipités en contact avec de l'alexine, les microbes et les précipités adsorbent la substance antagoniste. La substance antagoniste n'étant plus enchaînée se libère : d'où l'état de choc déclanché.

Besredka se rapproche d'ailleurs de toutes ces opinions quand il conclut que « la plupart des faits rapportés semblent indiquer que les phénomènes d'anaphylaxie et d'antianaphylaxie se réduisent aux actions de précipitation et d'adsorption qui régissent les rapports des colloïdes entre eux ».

Il semble donc de l'avis unanime, que les modifications de l'état physique du sérum jouent un rôle dans la genèse des états de choc.

Mais si on ne se contente pas de ces notions sur les modifications de l'état physique du sérum, si on veut expliquer avec plus de précision le mécanisme intime de l'état de choc, on se trouve à nouveau en présence de théories contradictoires. C'est ainsi que les différences susceptibles de séparer le choc peptonique et le choc caséinique du choc séro-anaphylactique ont fait l'objet des plus vives discussions. Nous avons déjà vu que l'étude des modifications vasculo-sanguines ne permettait pas de saisir une différence entre ces 3 chocs. Est ce à dire que le choc anaphylactique soit absolument semblable au choc protéique ? Un parallélisme dans les manifestations apparentes et dans les modifications du sang, suffit-il pour conclure à une identité absolue ?

Certains auteurs assimilent entièrement le choc anaphylactique au choc protéique. Nous avons déjà parlé dans un chapitre précédent des travaux de Biedl et Kraus, d'Arthus, de Brodin et Ch. Richet fils sur ce sujet : pour ces différents auteurs les deux chocs ne peuvent être distingués, et le choc anaphylactique n'est qu'une modalité du choc protéique. Friedberger, Doerr, et Russ, Bordet, qui attribuent le choc anaphylactique à l'anaphylatoxine, soutiennent la même opinion. Bordet pense en particulier qu'une faible dose de suspension aqueuse de gélose se comporte exactement comme le complexe anticorps antigène, et qu'elle aboutit au même effet qui est de toxifier le sérum et de déclancher le choc. En s'unissant à des traces infimes soit de gélose, soit du produit d'union de l'anticorps à l'antigène, l'alexine constitue un complexe très fortement opsonisé, c'est-à-dire qui manifeste pour certains éléments cellulaires une affinité d'adsorption très prononcée.

Besredka proteste contre une telle assimilation, et pour cet

auteur l'anaphylatoxine n'intervient nullement dans le choc anaphylactique.

Il est évidemment difficile de prendre parti et de conclure. Il n'est pas impossible que certaines différences séparent le choc protéique et le choc anaphylactique. Mais ces différences apparaissent si discrètes qu'on a pu se demander si le choc peptonique n'était pas la manifestation d'une anaphylaxie latente provoquée par une sensibilisation préalable et notamment chez le chien par l'ingestion de viande. Les expériences d'Achard et Flandin ont montré que le choc peptonique n'était pas plus facilement obtenu chez les animaux herbivores, lapins et cobayes, lorsqu'ils avaient été nourris de viande, ni quand la peptone introduite avait été faite avec la chair de même espèce que celle qui était ingérée par les animaux.

En réalité il n'est peut-être pas indispensable de s'attacher avec une minutie trop grande aux différences susceptibles de séparer le choc anaphylactique des autres états de choc. Ce qui distingue essentiellement l'anaphylaxie et la caractérise « ce n'est pas la forme des accidents qui la révèlent, ni la nature de la substance active qui les fait éclater : c'est l'état préalable de l'organisme, sa sensibilité quasi-spécifique ». L'état de sensibilisation préalable est le fait essentiel de l'anaphylaxie et « ce qui dans les expériences primordiales de Ch. Richet et Portier était vraiment neuf et dont ils ont eu le grand mérite de dégager l'importance, c'était d'avoir découvert le moyen d'obtenir, par une préparation spéciale de l'organisme, une prédisposition telle qu'une dose de poison tout à fait inoffensive pour un animal neuf, devenait mortelle pour l'animal préparé (Achard).

* * *

Nous n'avancerons pas plus loin et nous ne discuterons pas les nombreuses hypothèses qui s'efforcent de résoudre de plus près le problème de l'origine du choc, et en particulier du choc anaphylactique : rencontre de l'anticorps et de l'antigène, pour beaucoup d'expérimentateurs à la suite de Bordet ; rencontre de la sensibiligène et de sensibilisine pour Besredka ; flocula-

tion colloïdale pour Lumière. Nous désirons seulement insister sur le rôle du système nerveux dans les phénomènes de choc, rôle que nous avons envisagé maintes fois au cours de ce travail.

Ce rôle apparaît primordial, et dans le cours de cette étude rapide sur les chocs peptonique, caséinique et anaphylactique, nous avons à chaque pas constaté l'importance de son action. Elle est d'ailleurs unanimement admise aujourd'hui. Richet eut le grand mérite de la signaler dès 1902 et d'emblée il a interprété le choc anaphylactique comme une intoxication aiguë du système nerveux. Pareille hypothèse a été pleinement confirmée par les travaux d'Achard et de Flandin qui ont montré que l'extrait des centres nerveux du cobaye qui vient de succomber au choc anaphylactique, détermine chez un cobaye neuf, par injection intra-veineuse, des accidents qui ressemblent au choc anaphylactique et peuvent entraîner la mort. Le cerveau toxique s'est montré toxique constamment pour l'espèce dont il provenait ; les résultats ont au contraire varié pour d'autres espèces, ce qui témoigne d'une certaine spécificité de l'anaphylaxie. Comme nous l'avons dit plus haut, Achard et Flandin ont ensuite constaté une toxicité cérébrale analogue au cours du choc peptonique. Ces travaux ont été confirmés par ceux d'Abelous et Bardier.

Ces travaux joints aux travaux plus récents de Tinel, Garrelon et Santenoise, Arloing et Langeron, établissent solidement le rôle du système nerveux central et contribuent à éclairer le mécanisme des états de choc. Quelle que soit la modification en cause du sérum, qu'il s'agisse d'adsorption, de dislocation du complexe, de floculation partielle, il semble que cette modification agisse en se répercutant immédiatement sur les centres nerveux. Si on n'a pu encore saisir et préciser cette modification du sérum, c'est peut-être qu'elle est extrêmement transitoire ; c'est peut-être encore qu'elle est particulière à l'animal ou au sujet en état de choc, c'est peut-être enfin qu'elle disparaît immédiatement en imprégnant les centres nerveux et en déclanchant le déséquilibre vago-sympathique. Nous retrouvons ainsi avec le déséquilibre vago-sympathique un des maillons de la chaîne abandonnée au début de ce chapitre.

CONCLUSIONS

1° L'existence de modifications vasculo-sanguines au cours des états de choc a attiré depuis longtemps l'attention d'un grand nombre d'expérimentateurs : Schmidt Mulheim, Fano, Ch. Richet, Arthus, Biedl et Kraus, Widal, Achard, Zunz et La Barre et d'autres encore. Ces modifications ont été recherchées soit dans l'espoir de découvrir l'origine et le mécanisme intime des états de choc, soit en vue de trouver des tests pathognomoniques de ces états ou des tests susceptibles de différencier le choc anaphylactique des autres chocs.

2° Puisque l'existence de certaines de ces modifications a été vivement discutée (troubles de la coagulation, leucopénie), il nous a paru d'abord intéressant de les constater à nouveau. D'ailleurs le fait d'avoir retrouvé la plupart des modifications classiquement décrites était un témoignage important de la réalité des états de choc déclanchés et étudiés par nous, et constituait une base sérieuse aux recherches d'autres modifications du sang que nous avons entreprises.

3° En pareil domaine, il nous a paru indispensable d'abandonner le terrain encore mouvant et incertain de la clinique pour nous limiter strictement à une étude expérimentale. Nous avons étudié chez le chien quelques états de choc que nous avons comparés entre eux : choc peptonique, choc caséinique, choc séro-anaphylactique.

4° Nous avons constaté, avec une constance parfaite, une chute importante et brutale de la tension artérielle. C'est un signe d'importance capitale, sans lequel on ne peut parler d'état de choc. Et il est nécessaire, au cours de toute étude expérimentale, de vérifier la réalité de l'état de choc par une inscription de la courbe de tension artérielle.

La chute brutale de la tension artérielle est associée à la vaso-

dilatation viscérale. Elle traduit un déséquilibre vago-sympathique brutal, déséquilibre dont l'importance est primordiale au cours des états de choc, et qui commande, outre les phénomènes apparents, un certain nombre de modifications vasculo-sanguines.

5° Nous avons constaté l'incoagulabilité du sang au cours des chocs peptonique et séro-anaphylactique ; un retard très important de la coagulation au cours du choc caséinique. Mais il faut savoir que les troubles de la coagulation ne sont pas constants au cours des états de choc : qu'ils se font dans des sens différents, tantôt hyper, tantôt hypocoagulabilité, suivant la violence du choc, qu'ils sont davantage en rapport avec la substance injectée qu'avec l'état de choc lui-même, et que leur importance secondaire ne peut être comparée à celle de l'hypotension brutale.

6° Il faut se garder d'associer trop intimement les modifications des globulins aux troubles de la coagulation. Les travaux d'Achard et d'Aynaud ont montré l'indépendance des deux phénomènes. Les travaux des mêmes auteurs ont montré, au cours des chocs peptonique et anaphylactique, la disparition des globulins du sang périphérique, leur agglutination dans les capillaires viscéraux ; et le lien intéressant qui rattache l'une à l'autre la disparition des globulins et celle des leucocytes, du sang périphérique.

7° Nous avons constaté au cours des trois états de choc, une hypoglobulie discrète mais incontestable : elle relève de la dilution sanguine, qui relève elle-même de l'hypotension artérielle et de la vaso dilatation viscérale.

8° L'existence de leucopénie est un fait non moins incontestable, mais elle est parcellaire, régionale, surtout périphérique. C'est une leucopénie apparente, qui relève d'une inégalité de répartition des leucocytes. Comme l'on montré les travaux de Tinel, Garrelon, Santenoise, Arloing et Langeron, elle est en rapport avec la perturbation vago-sympathique. A ce titre elle est intimement associée à l'état de choc : mais, en raison de sa banalité elle n'a de valeur qu'associée à la chute brutale de tension artérielle.

9° Nous n'avons jamais constaté d'éosinophilie sanguine au

cours des chocs peptonique, caséinique, séro-anaphylactique.

10° L'existence de modifications de l'équilibre chimique du sang nous est apparue incontestable, et nous voulons insister sur la réalité de ces modifications, trop longtemps mises en doute.

11° Nous avons constaté au cours des trois états de choc, une hypoprotéïnémie discrète mais incontestable avec un abaissement de l'indice réfractométrique du sérum. L'équilibre protéinique lui-même est peu modifié. Ces modifications relèvent pour une grande part de la dilution sanguine, comme l'hypoglobulie. Il apparaît donc que certaines modifications de l'équilibre chimique dépendent elles-mêmes des modifications physiques, et en particulier de l'état de dilution du sang. Mais il est difficile d'expliquer, par le même processus, les modifications de l'équilibre chimique qui vont suivre.

12° Nous avons observé une augmentation importante du taux de l'azote non protéique, qui tient probablement sous sa dépendance les modifications de nocivité du sang au cours des mêmes états de choc.

13° Nous avons constaté de l'hypolipémie et de l'hypocholestérinémie, ainsi qu'une augmentation importante du taux du sucre libre. Nous avons observé une hypochlorémie plasmatique et une hyperchlorémie globulaire, dues à un transfert du chlore du plasma vers les globules.

Nous avons encore observé une légère hypophosphatémie. Alors que le taux du calcium est diminué, celui du potassium nous est apparu normal.

Enfin l'abaissement léger du P_{H} sanguin et la diminution importante de la réserve alcaline, que nous avons constatés, nous permettent d'affirmer l'existence d'un syndrome d'acidose. Cette acidose nous paraît particulièrement liée à l'hypochlorémie plasmatique, à l'hyperchlorémie globulaire, à l'hypophosphatémie, à l'hypocalcémie. Mais il est difficile de l'expliquer entièrement. Il en est d'ailleurs ainsi de la plupart des modifications de l'équilibre chimique du sang, équilibre complexe, obscur, dont les lois directrices sont encore mal connues.

14° Les tentatives de reproduction des chocs peptonique et séro-anaphylactique, en injectant à un animal neuf, le sang ou le

sérum d'un animal en état de choc, n'ont donné que des résultats négatifs. Par contre, en injectant à la souris le sérum de l'animal en état de choc, nous avons pu mettre en évidence des modifications discrètes de la nocivité de ce sérum, modifications probablement liées aux modifications chimiques, et en particulier à l'augmentation de l'azote non protéique.

15° Les modifications vasculo-sanguines, dans leur ensemble, sont communes, aux trois états de choc que nous avons étudiés : il est impossible de trouver dans l'examen du sang un test qui différencie le choc anaphylactique des autres chocs protéiques. D'ailleurs ce qui est important dans l'anaphylaxie, et ce qui lui est particulier, c'est moins l'état de choc, susceptible d'apparaître dans d'autres circonstances, que l'état de sensibilisation préalable.

15° La plupart des modifications vasculo-sanguines apparaissent comme la conséquence de l'état de choc. Elles n'apportent aucune donnée précise quant à l'origine du choc.

C'est pourtant le grand problème à résoudre que de mettre à jour le mécanisme intime qui agit sur les centres nerveux et déclanche le déséquilibre vago-sympathique. En effet ce déséquilibre, avec toutes les répercussions qu'il entraîne, ne représente que la phase terminale du cataclysme.

L'origine du choc vient-elle du milieu humoral circulant ? Il est vraisemblable qu'elle est liée à des modifications de l'état physique du plasma ou du sérum, peut-être à la libération de propriétés préformées, latentes du plasma, modifications en tous cas inconnues, sur la nature on ne peut émettre que des hypothèses.

Vu : le Président de la thèse,
ACHARD.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard (Ch.)*. — Les propriétés cryptotoxiques du sérum (Semaine Médicale, 14 mai 1913).
- Vitalité, résistance et activité des globules blancs dans les maladies (Semaine Médicale, 1989, p. 517).
- Achard (Ch.) et Foix (Ch.)*. — Propriétés hémolytiques, thermostabiles et propriétés antihémolytiques et thermolabiles des sérums normaux pour les globules rouges du chien (Comptes rendus de la Société de Biologie, 7 décembre 1912, p. 593 et Semaine Médicale, 1912, p. 610).
- Sur le pouvoir hémolytique et thermostable du sérum normal (Comptes rendus Société Biologie. Séance du 5 avril 1913, p. 658).
- Achard (Ch.) et Aynaud (M.)*. — Le globulin (Semaine Médicale, 14 avril 1909).
- Action comparée de la peptone in vivo et in vitro sur les globulins (Comptes rendus Société Biologie, Séance du 5 décembre 1908, p. 554; Semaine Médicale, 1908, p. 610).
 - Sur le phénomène de la disparition des globulins (Comptes rendus Soc. Biologie. Séance du 26 décembre 1908, p. 724).
 - Les globulins dans l'anaphylaxie (Comptes rendus Soc. Biologie. Séance du 10 juillet 1909).
- Achard (Ch.) et Ornstein*. — La calcémie dans les maladies aiguës (C. R. Soc. Biologie, 21 juin 1930).
- Achard (Ch.) et Codounis*. — Quelques cas de néphrose lipoïdique (Bull. et Mém. Soc. méd. Paris, Séance du 23 mai 1930).
- Achard (Ch.), Grigaut et Codounis*. — La part des lipides dans le dosage réfractométrique du sérum (Comptes rendus Soc. Biologie. Séance du 1^{er} mars 1930).
- Achard (Ch.) et Feuillée*. — Variation du taux des albumoses, du sucre libre et de l'acide carbonique combiné dans le sang artériel au cours des chocs sériques et anaphylactiques (Comptes rendus de la Société Biologie, 8 avril 1922)
- Hémoglobinurie paroxystique (Bull. et Mém. de la Société

médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 7 février 1908, p. 223; Semaine médicale, 1908, p. 83).

- Augmentation considérable du sucre libre au cours des chocs sérique et peptonique (Comptes rendus Société Biologie, 1922, p. 760).

Achard (Ch.) et Loeper (M.). — Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang (Comptes rendus Société Biologie, mars 1901, p. 382; Presse médicale, septembre 1901).

Achard (Ch.) et Flandin (Ch.). — Toxicité des centres nerveux pendant le choc anaphylactique (Comptes rendus Société Biologie. Séance du 16 juillet 1910, p. 133; Semaine médicale, 1910, p. 360).

- Variations de la toxicité des centres nerveux dans l'anaphylaxie, action préservatrice de la lécithine (Comptes rendus de la Société Biologie. Séance du 8 juillet 1911, p. 91 et Semaine médicale, 1911, p. 348).
- Extraction du poison formé dans l'encéphale pendant le choc anaphylactique (Comptes rendus de la Société Biologie. Séance du 29 juin 1912, p. 1073 et Semaine médicale, 1912, p. 335).
- Influence de l'espèce animale sur les effets du poison de l'anaphylaxie (Comptes rendus de la Société Biologie. Séance juillet 1912).
- Toxicité du cerveau dans le choc peptonique et dans le choc anaphylactique (Comptes rendus de la Société Biologie. Séance du 5 avril 1913, p. 660, et Semaine médicale, 1913, p. 191).

Athanasia et Carvalho. — Action de la peptone sur les globules blancs du sang (Société de biologie, 1896).

Arloing et Langeron. — Les chocs en pathologie et en expérimentation. Considération sur les phénomènes de déséquilibre brusque vago-sympathique (Journal de médecine de Lyon, 5 juillet 1923, p. 285-298).

Arynaud et Loiseau. — Intoxication peptonique du chien et anaphylaxie (C. R. Société de Biologie, 25 novembre 1911).

Arloing et Langeron. — Sur les conditions et le mécanisme de production des leucopénies dans les crises hémoclasiques provoquées en dehors du choc anaphylactique (Académie de Médecine, 1922).

- Phases vagotoniques et sympathicotoniques dans le choc

- anaphylactique expérimental du cobaye et du lapin (Compte rendu Réunion biologique, Lyon, 1923).
- Abrami*. — Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique initiale (Bull. et Mém. Société médicale hôp. Paris, 9 juin 1919).
- Ambard et Schmid*. — La Réserve alcaline, 1 vol. Doin, éditeurs.
- Abelous et Bardier*. — Sur le mécanisme de l'anaphylaxie (C. R. académie des sciences, 3 juin 1912).
- Armand-Delille (P.)*. — A propos des anaphylatoxines (C. R. Société Biol., 15 mars 1913).
- Albertonie*. — Ueber die peptone. Centralb f med Wirs; 1880, n° 32.
- Arthus*. — La séro-anaphylaxie du chien (C. R. Soc. Biologie, 1903, p. 817; Arch. intern. physiol., 1909, vol. 7, fasc. 4, p. 514; Presse médicale, 1909, p. 305; Semaine médicale, 1909, p. 212).
- Biedl (A.) et Kraus (R.)*. — Experimentelle Studien über Anaphylaxie : zur Charakteristik des Anaphylaktischen Schocks (Zeitsch. s. Immunitätsforsch. u. experim. therapie, 1910, VII, p. 205).
- Ueber die Giftigkeit heterologer Sera und Kriterien der Anaphylaxie (Zeitsch) s. Immunitäts-forsch u experim therapie, 1910, VII, p. 409).
- Brissaud (Etienne)*. — La coagulabilité du sang mesurée dans le plasma salé (Thèse Paris, 1911).
- Brocq, Rousseau et Gallot*. — Ph du sérum du cheval au cours de saignées successives (Comptes rendus Soc. biologie. Séance du 8 janvier 1929).
- Bruce*. — On the disappearance of the leucocytes from the blood after injection of peptone (Proceed of the royal Soc. of. London).
- Bernier*. — Hémoclasie digestive et tonus vago-sympathique (Thèse de Paris, 1923).
- Brodin et Ch. Richet fils*. — Identité des crises hémoclasiques, peptoniques et anaphylactiques. Atténuation du choc anaphylactique par une injection préalable de peptone (C. R. Soc. Biologie, 12 février 1921).
- Bezançon et Moreau*. — L'éosinophilie dans les diathèses (Annales de Médecine, 1914, p. 88).
- Bloch*. — La coagulation du sang (Thèse de Paris, 1914).
- Bordet*. — Le mécanisme de l'anaphylaxie (C. R. Soc. Biol., 1^{er} février 1913; Semaine médicale, 1913, p. 83).

- Immunité, antigènes, anticorps (In *Traité de physiologie normale et pathologique*, t. VII. Masson, éditeur).
- Bouché et Hustin (A.)*. — Le choc sérique léger (*Presse médicale*, 8 octobre 1921).
- Besredka*. — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, 1 vol. Masson, éditeur.
- L'anaphylaxie (in *Traité de physiologie normale et pathologique*, tome VII. Masson, éditeur).
- Besredka, Strobel et Jupille*. — Anaphylatoxine, peptoxine et peptone dans leurs rapports avec l'anaphylaxie (*Annales Institut Pasteur*, mars 1913).
- Microbes peptonés et apeptonés (C. R. Soc. Biologie décembre 1911).
- Blum (L.) Delaville et Van Caulaert*. — Modifications de la composition du plasma sanguin au cours de la maladie du sérum et de l'asthme anaphylactique (C. R. Soc. Biologie, 1924, 2 p. 1287).
- Modifications du sang dans le choc séro-anaphylactique du lapin (C. R. Soc. Biol., 1924, 2, p. 1290; modifications du sang dans le choc peptonique du chien (C. R. Soc. Biol., 21 nov. 1924).
- Bizzozzero*. — Die blutplättchen in peptonisviten (*Centralbl. s. d. med. Wirsensch.*, 1883).
- Bigwood*. — Etude du PH sanguin dans les chocs peptoniques et anaphylactiques (C. R. Soc. Biologie, 1924, et 2, p. 118).
- Bezangon et Bernard (E.)*. — L'éosinophilie dans l'asthme (*Annales de médecine*, février 1930).
- Bernard (E.)*. — La saignée (Th. de Paris, 1925).
- Boughton*. — *Journ. of immunology*, tome II, juin 1916, p. 507.
- Chahovitch et Arnovlyenitch*. — Le sucre protéidique lors de l'hyperglycémie provoquée par l'injection intrapéritonéale de peptone chez le lapin (*Comptes rendus Société Biologie*, 7 février 1927).
- Camus et Pagniez*. — Variations brusques du nombre des leucocytes en fonction de la pression artérielle (*Presse médicale*, 11 juin 1910).
- Chahovitch et Vichunytch*. — Variations des taux du phosphore anorganique, du calcium et de potassium du sérum sanguin produites par l'injection de peptone (R. Soc. Biol. de Belgrade, 26 mai 1928).

- Glevers.* — Hypcholestérinémie au cours du choc peptonique (C. R. Soc. Biologie, 1923, XXXIX, p. 965).
- Groizat (P.).* — Lésions anatomo-pathologiques viscérales au cours des états protéo-anaphylactiques (Journal de médecine de Lyon, décembre 1929).
- Dumas (A.).* — Les hypotensions aiguës et subaiguës (Rapports du XX^e Congrès Français de Médecine, oct. 1929).
- Dautrebande (L.) et Spehl (Paul).* — Une cause probable de l'acidose au cours du choc anaphylactique (Comptes rendus Soc. Biologie, 11 octobre 1924).
- Drouet (G.).* — Quelques considérations sur le mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif (Journal de Médecine de Paris, 10 août 1921).
- Le choc vasculo-sympathique. Nouvelle considération sur la pathogénie et le mécanisme des chocs (Journal de Médecine de Paris, 10 décembre 1921, p. 639).
- Decastello et Gzinner.* — « Ueber die hunschluss var Niranderungen des Gefasslumens und des Blutdruckesauf die Leukocytenzahl » Wun Klin Woch, 13 avril 1899, n^o 15, p. 393.
- Delbecq.* — La valeur de la leucopénie comme symptôme du choc hémoclasique (Paris Médical, 1923).
- Drouet et Florentin.* — Choc expérimental et monocytose sanguine (C. R. Soc. Biologie, 3 décembre 1921).
- Doerr.* — Wiener Klinische Woch, 1912, n^o 9.
- Drouet.* — Le choc vasculo-sympathique (Journal de médecine de Paris, 10 décembre 1921, p. 639).
- Delezenne (C.) et Ledebt (G.).* — Action du venin de cobra sur le sérum de cheval, ses rapports avec l'hémolyse (C. R. Acad. des sciences. Séance du 20 mars 1911).
- Formation des substances hémolytiques et des substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du cobra (C. R. Acad. des sciences. Séance du 3 juillet 1911).
- Danielopolu (D.).* — Sur la fragilité des hématies du chien et sur l'action hémolytique du sérum et du liquide céphalo-rachidien (Réunion biol. de Bucarest, 19 déc. 1912, C. R. Soc. Biologie, 19 déc. 1912; Semaine médicale 1913, p. 46).
- Sur une substance hémolytique contenue dans le liquide céphalo-rachidien (Réunion biol. de Bucarest, 30 juin 1910 C. R. Soc. Biologie, 5 août 1910).
- Dale (H.).* — Journ. of physiol., t. XII, p. 318.

- Dale (H.) et Laidlaw.* — Journ. of physiol., 1911, XLIII, p. 182-195.
- Delezenne.* — Action leucolytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone (Arch. de phys. normale et pathologique, 1893, p. 508).
- Eggston.* — Diminution de la réserve alcaline au cours du choc anaphylactique du chien (Journ. labor. clin. méd., 1921, t. VI, n° 10).
- Friedmann (U.).* — Ueber die Kriterien des anaphylaktischen Zustandes (Zeitsch. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie, 1909, III, 7, p. 726).
- Friedberger (M. E.).* — Zeitschrift. f. Immunitätsforschung. u. experimentelle Therapie, 1909.
- Fuchs et von Falkenhäusen.* — La nature de l'hémophilie (Klinische. Wochenschrift., t. IX, n° 20, 17 mars 1930).
- Fano.* — Das Verhalten des Peptons und tryptans gegen Blut und Lymphe (Arch. phys., 1881, p. 277 et Centralb. f. med. Wiss., 1882, p. 210).
- Garageano et Derevici.* — Sur l'évolution de la cholestérinémie au cours du choc peptonique (Compte rendu Société Biologie, 29 novembre 1924).
- Grigaut Boutroux et Codounis.* — Le dosage des protéines du sérum par précipitation alcoolique (Bulletin Soc. Chimie Biologique, janvier 1930).
- Garrelon et Santenoise.* — Modifications des variations leucocytaires du choc peptonique consécutives à des variations de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif (C.R. Soc. Biologie, 19 novembre 1921).
- Atropine, sécrétion thyroïdienne et choc peptonique (C. R. Soc. Biologie, 31 octobre 1925).
 - Appareil thyroïdien et choc peptonique. Mécanisme de l'action du vague sur la sensibilité de l'organisme au choc (Presse Médicale, 12 mai 1926).
 - Choc peptonique sur le lapin (C. R. Soc. Biologie, 24 juin 1923).
 - Choc peptonique et anus para-sympathique (Presse médicale, 24 février 1926).
- Grigaut et Ornstein.* — Le dosage du calcium dans le sérum sanguin (C. R. Soc. Biol., 21 juin 1930).
- Guigan et Ross.* — Augmentation de glycémie après injection de peptone (Journ. of biol. them., 1915, p. 417).

- Gley et Champy.* — Sur la toxicité des extraits du corps jaune ; tachypylaxie (C. R. Soc. biol., 2 déc. 1911).
- Gley et Le Bas.* — De l'immunité contre l'action anti-coagulante des injections intra-veineuses (Arch. de physiologie, 1897, p. 848).
- Hirsch (L. F.) et Williams (J. L.).* — Diminution de l'alcalinité du sang prélevé au cours du choc anaphylactique (Journ. of infect. diseases, t. XXX, p. 259-262, 1922).
- Homes.* — La tension superficielle statique du plasma dans le choc anaphylactique sérique (Comptes rendus de la Société de Biologie, 8 octobre 1927).
- Haselbache et Heyerdahl.* — Les relations entre le nombre des leucocytes et la position du corps (C. R. Société de Biologie. Réunion Danoise, 8 mai 1920, p. 689).
- Henrion.* — Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire sous l'influence de certaines actions toxiques ou médicamenteuses (Thèse de Paris, 1929).
- Hedon et Delezenne.* — Effets des injections intraveineuses de peptone après extirpation du foie combinée à la fistule d'Eck. (C. R. Soc. Biologie, 1896, p. 633).
- Hayem.* — Du sang et des altérations anatomiques. Paris, 1889.
- Henderson et Underhell.* — Augmentation du sucre libre au cours du choc peptonique et du choc anaphylactique (Amer. Journ. of physiol., 1911, XXVII, p. 275).
- Himmelstjerna (S.).* — Experimentelle Studien ubes das Blut. (Th. de Dorpat, 1882).
- Heidenhain.* — Arch. de phys., 1891, p. 209.
- Hamburger.* — « Ueber der henfluss der Athmung auf die Permeabilität der Blutkoperchen » (Zeitschrift fur Biologie, 1891, t. 28, pp. 405-407).
- Aniawanderung in serum und Blut unter dem henflus von CO² Saure and alkali (Biochemische Zeitsch., 1918, t. 16, pp. 309-324).
- Kopaczewski.* — Variations de la tension superficielle et de la viscosité du milieu sanguin ; rôle capital dans la genèse des désordres brusques et dramatiques (Annales de médecine, t. VIII, p. 291-302, 1920).
- Koskowski et Zakrzewski.* — Recherches sur les globules blancs au cours du choc hémoclassique et peptonique (C. R. Soc., Biol., 1927, p. 57).
- Kopaczewski et Mutermilch.* — Sur la tension superficielle du sérum

- normal du cobaye et du sérum rendu toxique par l'action des suspensions bactériennes ou des colloïdes (C. R. Soc. Biol., 25 juillet 1914).
- Loeper (M.)*. — Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang (Thèse de Paris, 1903).
- Liégeois*. — Equilibre acide base et saignées répétées (Comptes rendus. Soc. Biologie. Séance du 29 janvier 1929).
- Langeron (L.)*. — Compréhension et délimitation de l'anaphylaxie clinique (Le journal médical français, mai 1930).
- Le Hello*. — Les modifications de la coagulabilité sanguine dans les états anaphylactiques (Thèse Paris, 1917).
- Langlois et Binet*. — Le mécanisme régulateur de la pression artérielle (Paris médical, 4 mars 1922).
- Lumière (A.)*. — Le problème de l'anaphylaxie, 1 vol. Doin, éditeur.
— Les modalités de la floculation des colloïdes (Presse Médicale, 28 juin 1930).
- Lermoyez (J.)*. — Phénomènes du choc dans le coryza spasmodique (Thèse de Paris, 19).
- Lenormand (J.)*. — Combustion à l'étude de l'acidose rénale (Thèse de Paris, 1929).
- La Barre*. — A propos des modifications de la teneur du sang en calcium et en sodium lors du choc anaphylactique aigu chez le cobaye (C. R. Soc. Biol., 1924, 2, p. 1293).
— Sur les modifications du P_H du plasma après injection intra-veineuse d'électrargol chez le cobaye (C. R. Soc. Biologie, 1924, p. 1041).
- Lerichè et Fontaine*. — Etude expérimentale de l'influence de la section de la moelle sur la pression artérielle (Presse médicale, 13 septembre 1930).
- Loeb*. — La théorie des phénomènes colloïdaux, 1 vol. Alcan, éditeur.
- Mouzon*. — Les globulins. Thèse de Paris, 1921.
- Mutermilch*. — Rôle des phénomènes d'absorption dans la production de l'anaphylatoxine (C. R. Soc. Biologie, 12 juillet, 1912).
- Mutermilch et Kopaczewski*. — Sur les changements physiques dans les sérums rendus toxiques par addition de gélose ou de microbes (C. R. Soc. Biologie, 18 juillet 1914).
- Moore (B.)*. — Accroissement de l'alcalinité réelle du sang lors du choc anaphylactique (Journ. of. physiol., 1919, LIII, p. 36).
- Nolf*. — Les hémolysines au point de vue expérimental (XIIe Con-

- grès Français de Médecine interne et Semaine médicale, 1911, p. 522).
- De l'anaphylaxie (Archiv. Internat. de Pys., 1910, p. 407).
 - Physio-pathologie de la coagulation du sang (Congrès français de médecine, 1912).
- Pratt (Joseph H.)*. — Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes und die Blut plättchen. Archiv. fur Experimentelle Pathol. and Pharma. Leipzig, 1903, p. 299.
- Pesci*. — Recherches sur la théorie de l'anaphylaxie (Arch. Inst. Pasteur, mai 1921, p. 315).
- Parhon et Ornstein*. — Sur la calcémie chez les épileptiques et dans certaines psychoses (Bull. et Mém. Soc. Méd. hôp. Paris, 2 Mai 1930).
- Richet (Ch.)*. — Des effets anaphylactiques de l'actinotoxine sur la pression artérielle (Comptes rendus Soc. Biologie, Séance du 5 juillet 1902, p. 837).
- L'anaphylaxie, 1 vol. Alcan, éditeur.
- Richet (Ch.)*, *Brodin (P.)* et *Saint-Girons (Fr.)*. — Des phénomènes hématisques dans l'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie (Académie des Sciences, 24 février 1919).
- De l'anaphylaxie in vitro avec le tissu cérébral (C. R. Soc. Biologie, 9 avril 1910).
 - Rôle du système nerveux dans les phénomènes d'anaphylaxie (Presse médicale, 7 avril 1909).
 - De l'anaphylaxie in vitro avec le tissu cérébral (C. R. Soc. Biologie, 1910, p. 602-603).
- Roger*. — Phénomènes de crise hémoclasique déclanchés chez le lapin à la suite d'excitations du plexus solaire (Presse médicale, 20 novembre 1910).
- Roskam*. — Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologique des globules (Arch. intern physiol., mars 1922).
- Ritz (H.) et Sachs (H.)*. — Ueber das Anaphylatoxien (Berlin Klin. Wochens., 29 mai 1911).
- Roger*. — L'accoutumance rapide de l'économie à l'action toxique des extraits organiques (Presse Médicale, 6 septembre 1911).
- Richet Ch. (fils.)*. — Causes, diagnostic et mécanisme des chocs (Journal méd. français, mars 1922).
- Roger*. — Toxicité des extraits de tissus normaux (C. R. Soc. Biologie, 31 octobre 1891).

- Rathery et Rudolf.* — Crises d'azotémie aiguë récidivantes, chlorures sanguins et Réserve alcaline (Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 20 juillet 1928).
- Néphrite chronique, réserve alcaline, chlorures sanguin et plasmatique (Bull. et mém. Soc. méd. hôp., Paris, 16 nov. 1928).
- Schiff.* — L'éosinophilie hémoclasique (Société de Biologie. Paris, 1921, t. XXXV, p. 40).
- Stern et Reiss.* — Dosage de cholestérine au cours du choc peptonique (Zeits. f. d. ges. exper. Méd., 1922, XXIX, pp. 348-400).
- Schmidt Mulheim.* — Beitrage zur Kenntnirs des peptones und seiner physiologischen Bedeutung (Arch. de phys., 1880, p. 33).
- Santenoise.* — De l'anaphylaxie et du déséquilibre du système nerveux organo-végétatif de la folie intermittente. Thèse de Paris, 1922.
- Tinel.* — Les variations de la formule sanguine pour causes mécaniques et nerveuses (Archives maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, juillet 1923).
- Tinel et Santenoise.* — Vago-sympathique et choc anaphylactique (Journal médical français, mars 1922).
- Vago-sympathique et anaphylaxie dans les crises paroxysmiques, d'anxiété, de manie, d'épilepsie (Presse médicale, 15 avril 1922 ; C. R. Soc. Biologie, 22 octobre 1921).
- Tzanck.* — Intoxication et intolérance (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 31 janvier 1930).
- Uchocka (Sophie).* — Recherches expérimentales et cliniques sur le rapport entre la réserve alcaline et la formule leucocytaire (Compte-rendu de la Société Biologie, 13 juin 1930).
- Van de Velde (Jean).* — Variations du taux des lipides du sérum dans les états de choc et sous l'influence de l'alcalose ou de l'acidose (Comptes-rendus de la Société de Biologie, 8 décembre 1927).
- Vallery-Radot et Rouquès.* — Les méthodes de désensibilisation en clinique (Journal médical français, mai 1930).
- Vallery-Radot, Blamoutier, Claude, Giroud.* — L'éosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques (Presse médicale, 22 décembre 1926).
- Vallery-Radot, Hugo (Andrée M^{me}) et Claude.* — Modalités de chute de la tension artérielle du lapin au cours du choc

séro-anaphylactique (Annales de Médecine, t. XXVII, n° 3, mars 1930).

Vallery-Radot. — Ce qu'on doit entendre en médecine par anaphylaxie (Presse médicale, 5 juillet 1930).

— Les maladies par hypersensibilité (Semaine des Hôpitaux de Paris, mars 1930).

Widal, *Abrami* et *Vallery-Radot*. — L'anti-anaphylaxie (Congrès français médecine, 1921).

Widal, *Abrami* et *Lermoyez*. — Anaphylaxie et idiosyncrasie (Presse médicale, 4 mars 1922).

Widal, *Abrami* et *De Gennes*. — Asthme et troubles thyro-ovariens (Presse médicale, 6 mai 1922).

Waele (De). — Observation du P_{11} après injection intra-veineuse de peptone chez le chien (Comptes rendus Soc. Biologie, 1924, p. 153).

Weill (R.). — Journal of immunology, t. II, oct. 1917, p. 525.

Winogradow. — Contribution à l'étude de la pression sanguine sur la morphologie du sang. Thèse de Pétersbourg, 1895.

Weinberg et *Séguin*. — Recherches biologiques sur l'éosinophilie (Annales Institut Pasteur, mai 1914).

Wittkover. — Léger abaissement du taux du calcium au cours du choc anaphylactique (Zeits. f. d. ges. expér. Méd., 1923, p. 107-118).

Widal, *Abrami* et *Brissaud*. — L'auto-anaphylaxie, son rôle dans l'hémoglobininurie paroxystique, conception physique de l'anaphylaxie (Semaine Médicale, 24 décembre 1913).

— Recherche sur l'hémoglobininurie paroxystique a frigore ; étude du processus hémolytique in vitro (Comptes rendus Société Biologie. Séances du 22 novembre, 6 décembre et 20 décembre 1913 ; Semaine médicale, 1913, p. 585).

— L'auto anaphylaxie sérique 13^e congrès français la médecine interne. Paris 1912. Semaine Médicale, 1912, p. 513.

— Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie (Presse médicale 3 avril 1920).

Widal, *Abrami*, *Brissaud* et *Joltrain*. — Les modifications de l'index réfractométrique du sérum au cours des crises hémoclasiques (C. R. Soc. Biol., 4 juillet 1914).

— Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 févr. 1914).

Wassermann (M.) et Keysser (Fr.). — Ueber toxopeptique (*Folia serologica*, 1911, VII, 3, p. 243).

Zunz et La Barre. — Sur la teneur du sang en chlorures au cours du choc anaphylactique (*Comptes rendus Société Biologie*, 26 juillet 1924).

— Sur les modifications de l'alcalinité sanguine au cours du choc anaphylactique (*Comptes rendus Société Biologie*. Séance du 31 mai 1924).

Zunz. — Considérations physico-chimiques sur l'anaphylaxie (*Soc. royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 6 nov. 1922, p. 105, 126; *Archives internationales de physiologie*, 1923, t. XXI, p. 361-402).

Zunz et La Barre. — A propos des variations du sucre protéidique et de l'acide lactique lors du choc anaphylactique (*C. R. Soc. Biol.*)

— Sur les modifications physico-chimiques du sang lors du choc anaphylactique (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. XXXVIII, p. 990).

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. Avant-propos.....	7
II. Technique générale d'expérimentation.....	14
III. Chute de la pression artérielle.....	25
IV. Troubles de la coagulation.....	31
V. Modifications des globulins.....	38
VI. Modifications des globules rouges et blancs.....	44
VII. Modifications du taux des protéines et de l'azote non protéique.....	60
VIII. Modifications du taux des lipides et de la cholesté- rine.....	68
IX. Modifications du taux du sucre libre.....	74
X. Modifications du taux des chlorures.....	77
XI. Modifications du taux des phosphates.....	82
XII. Modifications du taux du calcium.....	85
XIII. Modifications du taux du potassium.....	89
XIV. Le syndrome d'acidose.....	91
XV. Modifications de la nocivité du sang.....	100
XVI. Valeur et interprétation des modifications vasculo-san- guines.....	106
XVII. Le problème de l'origine du choc.....	122
XVIII. Conclusions.....	135
XIX. Bibliographie.....	139

